

НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОПСИХОЛОГИЯ NEUROLOGY AND NEUROPSYCHOLOGY

Том 1/ Брой 2, 2017 Volume 1/ Number 2, 2017



Издателство ИВРАЙ
София/ Sofia

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
Стоянова, 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.*

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Н. Петрова. НЕВРОИЗОБРАЗЯВАНЕ ПРИ СЪДОВА ДЕМЕНЦИЯ 5

Д. Бакалов, М. Петрова, Т. Кунчев, Л. Трайков. ЯМР МАРКЕРИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА И ПРОГРЕСИЯ НА МОТОРНИ И НЕМОТОРНИ ПРОЯВИ ПРИ АТИПИЧЕН ПАРКИНСОНИЗЪМ 13

Д. Колев, К. Генев, Л. Трайков. РОЛЯ НА ОБОНЯТЕЛНАТА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ 21

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Т. Янева-Сиракова, Р. Търновска-Къдрева, Л. Трайков, Д. Василева. ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ ГРУПА ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ РИСКОВИ ФАКТОРИ 29

Т. Кунчев, И. Попиванов, Д. Бакалов, Л. Трайков. ПРОФИЛ НА ПАМЕТОВИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА 39

К. Стоянова, А. Джанян, М. Райчева, И. Д. Попиванов, Ш. Мехрабиан, Л. Трайков. СЛУЧАЙ НА ПРИДОБИТО НАРУШЕНИЕ НА ЧЕТЕНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТ СЛЕД МОЗЪЧНИ ИНФАРКТИ: ЧИСТА АЛЕКСИЯ ИЛИ ДЪЛБОКА АЛЕКСИЯ? 48

М. Димитрова, К. Генев, А. Павлов, Ив. Стайков, Л. Трайков. ОЦЕНКА НА ВНИМАНИЕТО И ЕКЗЕКУТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ 58

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ 65

CONTENTS

REVIEW ARTICLES

N. Petrova. NEUROIMAGING IN VASCULAR DEMENTIA 5

D. Bakalov, M. Petrova, T. Kunchev, L. Traykov. MRI MARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS AND PROGRESSION OF MOTOR AND NON-MOTOR SYMPTOMS OF ATYPICAL PARKINSONISM 13

D. Kolev, K. Genov, L. Traykov. OLFACTORY DYSFUNCTION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES 21

ORIGINAL RESEARCH

T. Yaneva-Sirakova, R. Tarnovska-Kadrev, L. Traykov, D. Vassileva. COGNITIVE ASSESSMENT OF A GROUP OF PATIENTS WITH CARDIO-VASCULAR RISK FACTORS 29

T. Kunchev, I. Popivanov, D. Bakalov, L. Traykov. MEMORY DYSFUNCTION PATTERN IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS 39

K. Stoyanov, A. Djanyan, M. Raycheva, S. Mehrabian, L. Traykov. NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN BULGARIAN PATIENTS WITH LEWY BODY DEMENTIA 48

M. Dimitrova, K. Genov, A. Pavlov, Iv. Staikov, L. Traykov. ASSESSMENT OF ATTENTION AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA 58

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 65

НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОПСИХОЛОГИЯ NEUROLOGY AND NEUROPSYCHOLOGY

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

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

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

© Дизайн на корицата – **Георги Флоров**

Коректор – **Райна Константинова**

Печат: ДАЙРЕКТ СЪРВИСИЗ ООД

ISSN 2534-9783

НЕВРОИЗОБРАЖАВАНЕ ПРИ СЪДОВА ДЕМЕНЦИЯ NEUROIMAGING IN VASCULAR DEMENTIA

Нели Петрова

Отделение по функционална диагностика
на нервната система, „УМБАЛ-Руса“ АД,
Руса

Адрес за кореспонденция:
e-mail: npetrova27@gmail.com

Neli Petrova

Ward for functional diagnostic of nervous system,
UMHAT Ruse, Bulgaria

Address for correspondence:
e-mail: npetrova27@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Съдовата деменция представлява изключително важен медицински и социален проблем. Невроизобразяването подпомага разкриването на механизмите, чрез които съвкупността от съдовите фактори и мозъчните лезии водят до клинични прояви.

Основните характеристики при невроизобразяването, които са свързани с проявите на съдова деменция, са типът и разпределението на артериалните лезии; типът, размерът, локализацията и броят на мозъчните съдови лезии (хеморагия, инфаркт в съответен съдов басейн или в гранична зона, „тихи“ инфаркти, лакуни или лезии в БМВ); тежестта и разпределението на мозъчната атрофия (корова, подкорова или регионална); тежестта и патернът на мозъчния кръвен ток, глюкозният и кислородният метаболизъм.

Използваните невроизобразяващи техники включват: КТ, МРТ, СPECT, PET и ксенон КТ. На този етап клиничната диагностика и класификация на съдовата деменция се базира на данните от КТ и МРТ, а последните три техники се използват главно в научни разработки.

Точният механизъм, водещ до функционални нарушения при съдовата деменция, все още не е уточнен. По-изразената невродегенерация може да е причина за по-тежко когнитивно нарушение. Невроизобразителните характеристики се включват в различните диагностични критерии за съдова деменция, а също могат да се използват като индикатор за прогресия на когнитивния спад и да помогнат за терапевтични въздействия.

Ключови думи: диагностични критерии, лакуни, невродегенерация, невроизобразяване, съдова деменция..

ВЪВЕДЕНИЕ

Съдовата деменция (СД) е втората най-често срещана форма на деменция, като честотата ѝ варира между 10-50% за различните страни. Нейният относителен дял нараства с увеличаване на възрастта

ABSTRACT

Vascular dementia is a very important medical and social issue. Neuroimaging helps to uncover the mechanisms leading to the clinical manifestation of vascular factors and brain lesions.

The main characteristics of neuroimaging to be related with the occurrence of vascular dementia are as follows: The type and distribution of the arterial lesions; The type, size, location and number of the vascular brain lesions (hemorrhage, infarct in watershed zone, "silent" infarcts, lacunae and lesions in deep white matter); The density and distribution of brain atrophy (cortical, subcortical and regional atrophy), glucoseand oxygen metabolism.

The neuroimaging techniques used in this examination include: CT, MRT, SPECT, PET, xenon CT. At this stage, the clinical diagnostics and classification of the vascular dementia are based on the data from CT and MRT, while the last three techniques are used mainly in scientific research.

The precise mechanism that leads to functional disorders as a result of vascular dementia is not yet fully clarified. An evidently expressed neurodegeneration could be the reason for a more serious cognitive disorder. These neuroimaging characteristics are included in various diagnostic criteria for assessing vascular dementia. They can be used as indicators for the progression of cognitive decline and to support therapeutic measures as well.

Key word: diagnostic criteria, lacunae, neurodegeneration, neuroimaging, vascular dementia.

и зависи както от разпространеността на мозъчно-съдовите заболявания, така и от вида на използваните диагностични критерии [2, 8].

Невроизобразяването революционизира нашето разбиране за съдовата деменция и съответно нейното повлияване.

То установява налични мозъчно-съдови лезии. Новите достижения и възможностите на различните техники съдействат за разкриване на механизмите, чрез които съвкупността от съдовите фактори и мозъчните лезии водят до клинични прояви. Тези невроизобразителни характеристики се включват в различните диагностични критерии за съдова деменция [3, 11]. Тъй като точността на клиничната преценка може да варира при изследване в различни центрове, изобразителните критерии гарантират по-голяма достоверност и сравнимост при оценяването ѝ [10]. Освен това съществува хипотеза, че прогресията на промените в бялото мозъчно вещество (БМВ), установявана чрез МРТ, може да се използва като заместващ маркер в клинични проучвания при болест на малките мозъчни съдове [14]. Използваните изобразителни техники и методи зависят: първо, от техните възможности да откриват и измерват мозъчните абнормности, имащи отношение към деменцията, и второ – от възможностите и опита на отделния център.

Основните характеристики при невроизобразяването, които са свързани с проявите на съдова деменция, са:

- типът и разпределението на артериалните лезии;
- типът, размерът, локализацията и броят на мозъчните съдови лезии (хеморагия, инфаркт в съответен съдов басейн или в гранична зона, „тихи“ инфаркти, лакуни или лезии в БМВ) (Ил. 1);
- тежестта и разпределението на мозъчната атрофия (корова, подкорова или

регионална);

- тежестта и патерната на мозъчния кръвен ток, глюкозният и кислородният метаболизъм;
- вазоактивността на мозъчните съдове.

Използваните невроизобразяващи техники включват: КТ, МРТ (T1, T2, протонна плътност-PD и FLAIR), SPECT, PET и ксенон КТ. На този етап клиничната диагностика и класификация на СД се базира на данните от КТ и МРТ, а последните три техники се използват главно в научни разработки.

Рутинната КТ е в състояние да предостави важни данни, свързани със СД. Въпреки бързото развитие на МР техники, КТ остава основна важна модалност при изследването поради ниската си цена, широкото разпространение и достъпност, лесното осъществяване и интерпретация. Ограниченията ѝ са свързани с недобрата визуализация на малките инфаркти и инфратенториалните лезии. Освен това оценяването на темпоралната област, въпреки че е възможно, обикновено се затруднява от наслагването на костни артефакти; а коронарните срезове, които са по-информативни за медиалния темпорален дял и хипокампа, са по-трудни за осъществяване. Предвид бурното развитие на КТ техники, част от тези ограничения вече са преодоляни, напр. при мултидетекторните томографи много малките инфаркти могат да се открият при налична висока пространствена разделителна способност. Стандартните методи за диагностика на

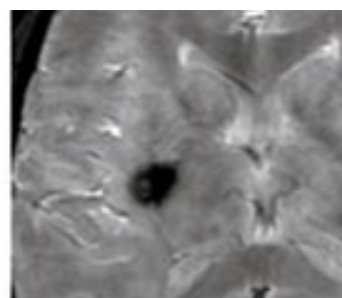
Ил. 1. Различни видове лезии при засягане на малките мозъчни съдове [16]



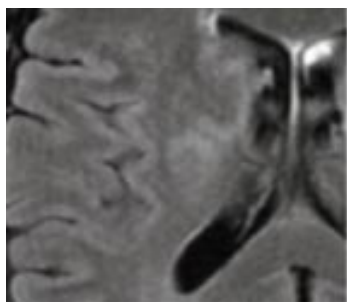
Малък субкортикален инфаркт



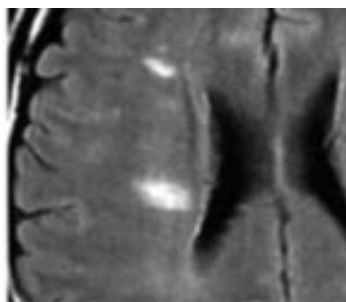
Голям субкортикален инфаркт



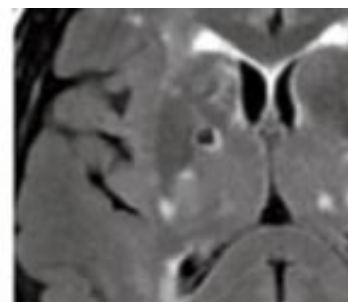
Други лезии



Нормален МРТ



Хиперинтензни зони в БМВ



Лакуни

инсулти са също така приложими и при изследване за СД. Приложението на контрастно вещество няма съществена роля, освен в случаите за изключване на малигнен процес.

За диагностицирането на СД невроизобразяването играе важна роля, тъй като е необходимо да се докаже наличието на мозъчно-съдова болест. Липсата ѝ е сигурно доказателство и най-важна характеристика при образното изследване на мозъка за разграничаване на СД от болест на Алцхаймер. Критериите, приети от National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN), са най-често използваните радиологични в комбинация с клиничните за диагностика на СД. Тя е хетерогенно заболяване и различни мозъчно-съдови промени могат да доведат до нейното развитие. КТ обикновено е достатъчна за изключване на други причини за когнитивен упадък освен СД и деменции от невродегенеративен тип, като тумор, субарахноиден кръвоизлив или хидроцефалия.

Невроизобразяващи критерии, достатъчни за диагностицирането на вероятна съдова деменция [11]:

А. Увреждане на големите съдове:

1. Територия – лезиите, асоциирани с деменция, включват някой или комбинация от следните поражения:

- Предна мозъчна артерия – двустранни;
- Задна мозъчна артерия, включваща: парамедианен таламичен инфаркт,

лезии в темпоралния дял – инфрамедиадно

- Асоциативни области
парието-темпорална,
темпоро-окципитална,
angular gyrus;
- Сънна артерия (гранични зони)
префронтално, париятален дял

2. Тежест – в допълнение към посочените по-горе:

- лезии от големите съдове в доминантната хемисфера
- двустранни обширни хемисферни инфаркти.

Б. Увреждане на малките съдове:

1. Територия

- множествени лакуни в базалните ганглии и фронталното бяло мозъчно вещество;
- обширни перивентрикуларни лезии на бялото мозъчно вещество (БМВ);
- билатерални таламични лезии.

2. Тежест – левкоенцефалопатия, включваща поне 1/4 от цялото БМВ.

Увреждане на големите съдове

Традиционно доскоро съдовата деменция се отъждествяваше със засягането на големите артерии, оттам идва и терминът „мултиинфарктна деменция“. Типовите когнитивни нарушения, наблюдавани при този вид, са твърде вариабилни и зависят от специфичната локаризация на инфарктите. Според NINDS-AIREN критериите дементните прояви могат да са резултат от множествени обширни инфаркти или от единичен мозъчен инфаркт със стра-

тегическа локализация. Териториалните артериални инфаркти, които се свързват със СД, включват тези в басейна на предна мозъчна артерия, таламуса, задно-медиалната част на темпоралния дял; както и тези в асоциативните зони – парието-темпорална, темпоро-окципитална и angular gyrus. Граничните (watershed) инфаркти са разположени в граничните зони между главните артериални съдови басейни. При предна локализация те са корови – фронтално между предна и средна мозъчна артерия, а при задна (париетален дял) – корово между средна и задна мозъчна артерия. За да се приеме, че тези обширни инфаркти имат значение за диагнозата на СД, трябва да са локализирани в доминантната хемисфера или при прояви от басейна на предна мозъчна артерия – да са двустранни. Наличието на такива инфаркти в недоминантната хемисфера не са достатъчно образно доказателство за диагнозата съдова деменция.

Увреждане на малките съдове

Болестта на малките мозъчни съдове е най-честата причина за съдова деменция, с голямо значение за смесената деменция и за около една пета от всички инсулти. По тази причина специфичните диагностични критерии са формулирани за диагностицирането именно на подкоровата исхемична СД [4]. Тя често се разделя на два типа: болест наBinswanger в случаите на тежко изразена левкоарайоза и лакунарен статус, когато се откриват множество лакуни. За първи път невроизобразителни стандарти за подорова мозъчно-съдова болест са предложени от The National Institute for Neurological Disorders and Stroke и на Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. NINDS-AIREN критериите приемат множествени лакуни, обширните лезии в БМВ и двустранните таламични лезии като достатъчни за диагнозата СД [11]. През 2006 г. отново от The National Institute for Neurological Disorders and Stroke и от Canadian Stroke Network (CSN) те са доразвити като част от разработването на стандарти за изследва-

ния в областта на съдовото когнитивно увреждане [7]. Впоследствие Американската кардиологична асоциация (AHA) и Американската инсултна асоциация (ASA) включват радиологичните данни за увреждане на малките мозъчни съдове или за инсулт към критериите за вероятно леко съдово когнитивно нарушение и деменция (клас II), които са включени и в Националния консенсус за ранна диагностика и лечение на Болестта на Алцхаймер и други форми на деменция [1, 6].

Работна група през 2011 – 2012 г. обобщава данните за съдовите промени при невроизобразяването (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging – STRIVE). Нейната основна цел е да се хармонизират и препоръчат стандарти за изследване с ядрено-магнитен резонанс, като голяма част от тях са приложими също при КТ, и така да се подпомогне изработването на последователен подход при идентифицирането на тези невроизобразителни находки в клиничната практика [16].

Промени в бялото мозъчно вещество

Хиперинтензните зони в БМВ се установяват при изследване с MPT – T2 и FLAIR. Използваните синоними са лезии на БМВ или промени на БМВ. На КТ промените в БМВ също могат да се наблюдават, когато са по-тежки и се представят като хиподенсни. Тези изменения 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 СД измененията в БМВ са по-големи отколкото при другите типове деменция. Необходимо е поне в 25% от цялото БМВ да са настъпили описаните промени [11].

Промените в БМВ се откриват около латералните вентрикули (перивентрикуларни лезии) и в подкоровите области (субкортикални или дълбоки лезии). Перивентрику-

ларните промени обичайно са представени като фронтални и окципитални шапки и като ленти на латералната част. Често наблюдаваните при здрави възрастни тънки линии или хало около венитрикулите не са от съдов произход и са без клинична изява. Подкоровите лезии могат да бъдат пунктиформни, да конfluират или да се сливат дифузно в даден голям регион. Предполага се, че перивентрикуларните и подкоровите лезии имат отделна етиология и съответно специфични клинични последиствия. Те могат да бъдат оценявани чрез зрителни скали или волуметрични методи. Съществуват напълно автоматизирани методи за измерване обема на лезиите в БМВ, но те изискват много високо качество на сканиране и в някои случаи интервенционална намеса. Предимството им е, че осигуряват изключително точни данни за обема на лезиите.

Зрителните оценъчни скали предлагат достъпна алтернатива за определяне тежестта и локализацията на тези промени. Те осигуряват бърза и сигурна информация, когато се използват от опитен изследовател. Освен това не изискват последваща сложна обработка на изображението и са приложими при сканиране с по-ниска резолюция. Те са широко разпространени и се използват в клиничната практика. Оказва се, че данните от двата вида измерване са сравними, като дори предимство имат по-достъпните визуални рейтингови скали. Има множество такива скали за оценка на тежестта и разпределението, различаващи се в отделни аспекти [12]. Сред най-опростените и лесно приложимите е скалата, разработена от Fazekas. Подкоровите лезии са разделени на: леки (пунктиформни), умерени (сливащи се в малки участъци) или тежки (конfluиращи), перивентрикуларните също са разпределени в отделна 4-степенна скала. В следващите години се полагат усилия за създаване на нова рейтингова скала, която да комбинира предимствата на няколко от съществуващите. Разработена е скала за оценка на промените на БМВ, свързани с възрастта (ARWMCs), с приложение при КТ и МРТ [15]. Други широко разпространени скали за оценка на

лезии (ARWMCs) са на Manolio, Fazekas и Schmidt, Scheltens [12, 13]. Скалата на Scheltens е лесно приложима, адаптирана от тази на Fazekas, като отделно се описват наличието на лезии перивентрикуларно и съответно в БМВ в следните анатомични региони: фронтално, париеално, окципитално, темпорално, инфратенториално и базални ганглии, разделени за лявата и за дясната хемисфера. Максималната оценка е 30. За покриване на 25% от NINDS-AIREN критериите е необходимо да има поне две оценки от 2 и две оценки от 3 в лявата и в дясната фронтална и париеално-окципитална област.

Лакуни

Лакуните са малки подкорови инфаркти с размери 3-20 мм в диаметър, разположени в териториите, кръвоснабдявани от малките перфорантни артерии. Представят се като кръгли или овални лезии с ликовороподобна плътност. Откриват се в базалните ганглии, капсула интерна, таламус, парамедианно и латерално в ствола, корона радиата и центрум семиовале. Могат да са клинично „тихи“ или свързани с анамнеза за транзиторни исхемични атаки или инсулт. Лакуните в таламуса заслужават специално внимание, тъй като той има ключова роля в много когнитивни функции и относително малки лезии в тази структура могат да доведат до значим когнитивен дефицит. За поставяне диагноза СД е необходимо наличието на мултипли лакуни (поне 2) в базалните ганглии и фронталното БМВ. Лакуните трябва да се разграничават от Вирхов-Робин пространствата, които обичайно се срещат около вертекса и предната комисура, в близост до субстанция перфурата. Те представляват дилатирани периваскуларни пространства.

Невродегенерация

Атрофията на мозъка обикновено се разглежда като доказателство за невродегенеративно заболяване. Конкретно атрофията на медиалния темпорален дял, и то на хипокампа, се счита като показателна

за болест на Алцхаймер (БА). Обемът на хипокампа се свързва с тежестта на патологията от Алцхаймеров тип. Има обаче достатъчно доказателства, че хипокампалната атрофия не е изключително специфична за БА. Тя може да бъде открита и при други типове деменции, включително СД, подобни невронални загуби се установяват при пациенти с БА и СД. Тъй като хипокампът е изключително чувствителен към исхемия, тя може да е причина за атрофията му при СД. В подкрепа на тази хипотеза има доказателства, че съдовите рискови фактори са свързани с хипокампална атрофия. Освен фокална атрофия в медиалния темпорален дял, може да бъде наблюдавана и дифузна мозъчна атрофия при СД. Съществуват доказателства, че наличието и прогресията на мозъчната атрофия при пациенти със СД и с БА е сходна. Проучвания, оценяващи когнитивния спад при пациенти с подкорова исхемична съдова болест и инсулти, показват, че мозъчната атрофия (локална – на медиалния темпорален дял и разпространена) е по-мощен предиктор за последваща когнитивна дисфункция в сравнение с изходните фактори на мозъчно-съдовата болест [9, 10].

Лакунарни инфаркти, когнитивни нарушения и деменция

Невроизобразяващите критерии при пациенти с инсулт, които имат отношение към развитието на когнитивни нарушения, свързани с лакунарни инфаркти, са относително най-добре проучени. Miyao и съавтори намират, че при пациентите с инсулт и лезии в БМВ повечето от тях развиват деменция в последващите две години в сравнение с тези, при които не се откриват такива промени. Показва се, че промените в БМВ корелират с представянето при ексекутивните тестове, но не и при MMSE, като степента на нарушение не може да се приеме за предиктор на деменция в следващите 3 месеца. Освен това, когато към анализите се добави измерване на мозъчната атрофия и топикута на лакунарния инфаркт, значението на

лезиите в БМВ намалява, тъй като се има предвид, че фронталната атрофия в ляво и изявата на лакуни в таламуса имат сигнификантна роля за когнитивните нарушения. Проучвания на Fein и съавтори и Mungas и съавтори показват, че атрофията на кората и хипокампа, а не лезиите в БМВ и лакуните, са основните фактори за деменция при пациенти с лакунарни инфаркти, а промените в БМВ корелират основно с оценката на ексекутивните функции [5, 10]. Yamauchi и съавтори, изследвайки атрофията на корпус калозум при пациенти с лакунарни инфаркти и промени в БМВ, отбелязват, че тя влияе върху резултатите при MMSE, докато лакуните и измененията в БМВ се отразяват при ексекутивните дейности. Въз основа на горните констатации се установява, че наличието на лакунарни инфаркти и на различна по тежест мозъчна атрофия (фронтален дял, хипокамп, корпус калозум), са по-убедителни фактори за последващи когнитивни нарушения. Лезиите в БМВ се асоциират основно с дисекзекутивни прояви и връзката им с развитие на деменция не е така ясно установена. Механизмите на мозъчната атрофия при лакунарни инсулти не са изяснени, но често се открива корелация между атрофията на кората и на корпус калозум със степента на исхемичните лезии в БМВ.

Промени в БМВ и когнитивни нарушения

Както бе посочено по-горе, лезиите на БМВ са важни детерминанти за СД и за ексекутивни дисфункции. Има няколко фактора, които трябва да се отчитат при изследване зависимостта между тези промени и когнитивните нарушения. Връзката не е линейна и трябва да се достигне определена граница на промените, за да се прояви когнитивен упадък. Освен това влиянието върху когницията е свързано с тяхната локализация. Перивентрикуларните лезии могат да предизвикат по-значими когнитивни нарушения в сравнение с промените в дълбокото БМВ. Влиянието на тези промени показва и вариации в за-

висимост от нивото на образование. Личната, които са високообразовани, могат да са с нормални когнитивни изяви въпреки наличието на тежки промени в БМВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точният механизъм, водещ до функционални нарушения при съдовата деменция, все още не е уточнен. По-изразената невродегенерация може да е причина за по-тежко когнитивно нарушение. Въпреки това загубата на неврони не е единственият фактор, който допринася за мозъчната атрофия и функционалния спад.

Невроизобразителните характеристики се включват в диагностичните критерии за съдова деменция, като гарантират по-голяма достоверност и сравнимост, могат също да се използват като индикатор за прогресия на когнитивния спад и да съдействат за ефективни терапевтични въздействия.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на Болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. София, 2015.
2. Трайков, Л. Ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. София, 2006.
3. Erkinjuntti, T., Gauthier, S. The concept of vascular cognitive impairment. *Front NeurolNeurosci*. 2009, 24, 79-85.
4. Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., Roman, G. C., Chui, H., Desmond, D. W. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J NeurolTransm, Suppl*, 2000, 59, 23-30.
5. Fein, G., Di Sclafani, V., Tanabe, J., Cardenas, V., Weiner, M. W., Jagust, W. J., Reed, B. R., Kusdra, L., Greenfield, T., Chui Het al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*, 2000, Dec 12, 55 (11), 1626-1635.
6. Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S.E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Roman, G. C. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 2011, Sep., 42 (9), 2672-2713.
7. Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R., Breteler,

- M., Nyenhuis, D. L., Black, S., Powers, W., DeCarliCh, Merino, J., Kalaria, R., Vinters, H., Holtzman, D., Rosenberg, G., Wallin, A., Dichgans, M., Marler, J., Leblanc, G. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*, 2006, 37, 2220-2241.
8. Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 2000, 54, S4-S9.
9. Mehrabian, S., Raycheva, M., Petrova, N., Janian, A., Traykov, L. Neuropsychological and neuroimaging markers in prediction of cognitive impairment after ischemic stroke: a prospective follow-up study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015, 11, 2711-2719.
10. Mungas, D., Reed, B. R., Jagust, W. J., et al. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*, 2002, 59, 867-873.
11. 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, 250-260.
12. Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C., 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. 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.
14. Schmidt, R., Scheltens, P., Erkinjuntti, T., et al. White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology*, 2004, 63, 139-144.
15. 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.
16. Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Lindley, R. I., O'Brien, J. T., Barkhof, F., Hachinski, V., Kilimann, I., Oostenbrugge, Rv., Pantoni, L., Werring, D., Chen, C., Smith, C., van Buchem, M., Gorelick, P. et al. Dichgans, M. Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013, Aug., 12 (8), 822-838.



YMANA

memantine

Лекарствен продукт по лекарско предписание



... И ВСЕКИ
МИГ СИ СТРУВА



АЛКАЛОИД

За повече информация:

АЛКАЛОИД ЕООД

София - 1404

ул. "Рикардо Вакарини" № 2, ет. 3, ап. 10
тел. 02 80 81 081, e-mail: office@alkaloid.bg

ЯМР МАРКЕРИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА И ПРОГРЕСИЯ НА МОТОРНИ И НЕМОТОРНИ ПРОЯВИ ПРИ АТИПИЧЕН ПАРКИНСОНИЗЪМ

MRI MARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS AND PROGRESSION OF MOTOR AND NON-MOTOR SYMPTOMS OF ATYPICAL PARKINSONISM

Димитър Бакалов, Мария Петрова, Тодор Кунчев, Лъчезар Трайков

Медицински Университет, София, Медицински факултет, УМБАЛ "Александровска".
Клиника по неврология

Адрес за кореспонденция:

Д-р Д. Бакалов,
УМБАЛ "Александровска",
Клиника по неврология,
бул. "Георги Софийски" 1, София 1431
тел: 02/92 30 941
e-mail: d.bakalov92@gmail.com

Dimitar Bakalov, Maria Petrova, Todor Kunchev, Latshezar Traykov

Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovsk",
Medical University -Sofia

Address for correspondence:

D. Bakalov
Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovsk"
1, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia
phone: 02/92 30 941
e-mail: d.bakalov92@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Паркинсон плюс синдромите са хетерогенна група от заболявания с двигателни нарушения, при които има ясно изразен екстрапирамидна симптоматика и допълнителни (плюс) прояви като атаксия, пирамидни белези, миоклонус, зрителни парези, апраксия, който не са типични за идиопатичната болест на Паркинсон. Основните заболявания в тази група са: мултисистема атрофия (MSA), прогресивна супрануклеарна пареза (PSP), кортикобазална дегенерация (CBD) и деменция с телца на Леви (DLB). Проблемът е, че при много пациенти не е възможно причисляването им към точно определен тип заболяване. За да можем да направим добра прогноза и по-адекватно лечение на пациентите, се налага да търсим по-прецизни биологични и патоанатомични маркери за откриване и проследяване на тези заболявания. ЯМР се е доказал като метод, който е лесно достъпен, относително евтин, безвреден поради липса на радиация, и с голям потенциал за създаване на достоверни критерии за оценка на заболяването. Тази статия ще се фокусира върху приложението на ЯМР при диагностика и изграждане на прогнозата на такива пациенти.

Ключови думи: ЯМР, паркинсон плюс синдроми, диагноза

ВЪВЕДЕНИЕ

Паркинсон плюс синдромите са хетерогенна група от заболявания с двигателни нарушения, при които има ясно изразен екстрапирамидна симптоматика и допълнителни (плюс) прояви като атаксия, пирамидни белези, миоклонус, зрителни парези, апраксия, който не са типични за идиопатичната болест на Паркинсон (БП).

ABSTRACT

Parkinson Plus syndromes are a heterogenic group of diseases with motor symptoms, marked extrapyramidal signs and additional (Plus) features like ataxia, pyramidal signs, myoclonus, oculomotor palsy and apraxia, which aren't typical for the idiopathic Parkinson's disease. The major members of this group are – Multisystem atrophy (MSA), Progressive supranuclear palsy (PSP), Corticobasal degeneration (CBD) and Dementia with Lewy Bodies (DLB). The problem is that in many cases we cannot put the patient in one definite category. In order to make a good prognosis and start an adequate treatment we have to search for more precise biological and pathomorphological markers for diagnosis and follow-up of those diseases. MRI has proven as a method which is accessible, relatively cheap, harmless because of its lack of radiation, and with great potential for creating a trustworthy criteria for evaluation. This article will be focused on the use of MRI for diagnosis and prognosis of this type of patients.

Key words: MRI, Parkinson Plus syndromes, Diagnosis

Други нарушения, типични за класическия паркинсонизъм, като дисавтономията или деменцията, се изявяват по-силно и се проявяват по-рано. Тази бърза прогресия, слаб отговор на терапия и прибавени симптоми винаги трябва да бъдат съмнението за атипичен паркинсонизъм. Основните заболявания в тази група са: мултисистема атрофия (МСА), прогресивна супрануклеарна пареза (ПСП), кортикобазална дегенерация (КБД) и деменция с телца на Леви (ДТЛ)[1].

През последните десетилетия диагностицирането на паркинсонизма се базира на наличието и прогресията на специфични клинични белези. Има редица скали за диагностична оценка на болеста на Паркинсон [2-5]. Проблемът е, че при много пациенти не е възможно причисляването им към точно определен тип заболяване. Затова за тях се приема, че са засегнати от клинично неклассифицируем паркинсонизъм (CUP). За да можем да направим добра прогноза и по-адекватно лечение на пациентите, се налага да търсим по-прецизни биологични и патоанатомични маркери за откриване и проследяване на тези заболявания.

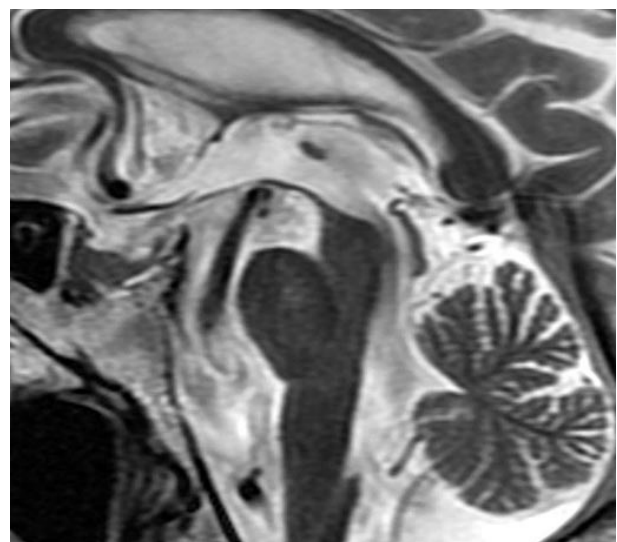
Тази статия ще се фокусира върху приложението на ЯМР при диагностика и изграждане на прогнозата за такива пациенти.

Прогресивна супрануклеарна пареза

ПСП е прогресивно невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с супрануклеарна очна пареза (предимно засягаща вертикалните движения), псевдобулбарна пареза, симетрична ригидност и постурална нестабилност. Заболяването е описано като самостоятелна нозологична единица за първи път от Steele, Richardson и Olszewski през 1964 година [6]. Патоанатомично при постмортално изследване се установява билатерална загуба на неврони и глиоза в параакведукталната сива мозъчна тъкан, colliculus superior, nucleus subthalamicus, nucleus ruber, pallidum, nucleus dentatus, nuclei vestibulares et pretectales и до известна степен в nucleus oculomotorius. В много от останалите неврони има неврофибриларна дегенерация. Кората често е запазена, но е възможно наличието на tau протеини, въпреки че това не корелира с деменция [7]. За съжаление етиологията на това заболяване все още не е изяснена. Обсъждат се като възможни причини дисрегулация на кръвоснабдяването на определени зони в мозъка, най-изявено във фронталните лобове и в по-малка степен – нарушена утилизация на кислорода [8]. Също така има интерес

към хромозома 17p и ролята на определени хаплотипи на тау гена в патогенезата. Важно е да се отбележи, че хаплотипът на фронто-темпоралната деменция не се среща при индивиди с ПСП.

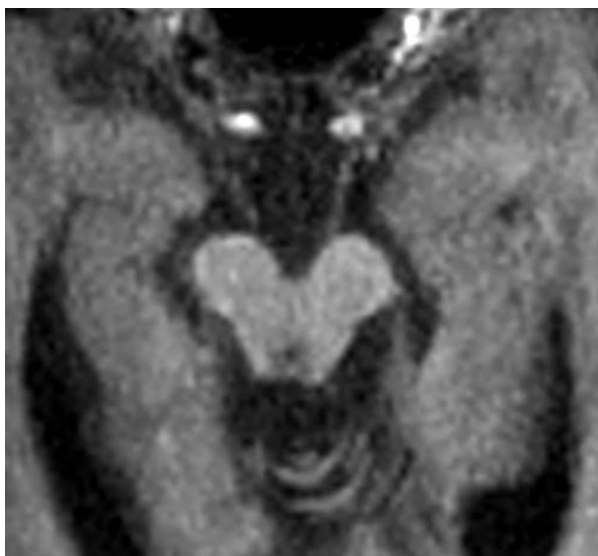
Диагностицирането на ПСП става основно на базата на характерната клинична картина, но това често е възможно чак в напредналите форми на заболяването. Затова се търсят и методи – невроизобразителни и серологични, които да ни помогнат за ранна диагностика и проследяване. ЯМР се е доказал като метод, който е лесно достъпен, относително евтин, безвреден поради липса на радиация и с голям потенциал за създаване на достоверни критерии за оценка на заболяването. Задължително трябва да бъдат споменати няколко ЯМР белега, често асоциирани с ПСП, които носят много характерни имена: Знака на колибрито (Hummingbird sign) и знака на Мики Маус (Mickey Mouse appearance) [9]. Знакът на колибрито (Ил. 1), известен още като penguin sign, е в резултат от атрофията на междинния мозък, при която, гледан в профил, мостът оформя тялото на птица, междинният мозък – главата с клон, който е насочен към хиазмата.



Ил. 1. Знакът на колибрито (hummingbird sign) при пациент с ПСП (случай, предоставен от Dr Prashant Gupta, Radiopaedia.org, rID: 18863)

Знакът на Мики Маус (Ил. 2) се наблюдава при аксиални срезове на ЯМР, показващи селективна атрофия на тегментума

при относително съхранени тектум и педункули, които оформят ушите на Мики Маус.



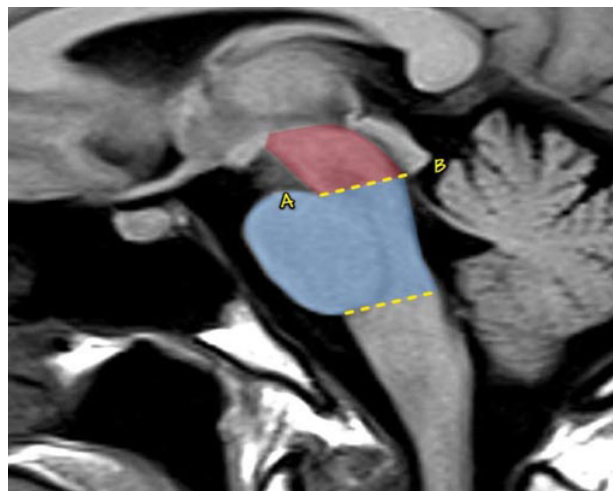
Ил. 2. Знакът на Мики Маус при пациент с ПСП (случай, предоставен от Dr Prashant Gupta, Radiopaedia.org, rID: 18863)

Тези образи обаче са много субективни, появяват се при вече много напреднал дегенеративен процес и не могат да служат за дефинитивно диагностициране на заболяването. Освен това, въпреки че описаният от Steele, Richardson и Olszewski синдром (ПСП-синдром на Ричардсън) е най-разпознаваемата форма на ПСП, не е единствената. Това заболяване има редица други клинични презентации, включително ПСП с преобладаващ паркинсонизъм (ПСП-паркинсонизъм)[6], ПСП с чиста акинезия с фрийзинг феномен[7], ПСП – кортикобазален синдром[8], ПСП с прогресивна неплавна афазия[10]. Затова на преден план излизат по-прецизни похвати. Наскоро са разработени критерии за диагностика на ПСП, подкрепени от Movement Disorder Society, които отчитат тази хетерогенност[12]. Основният проблем пред авторите е бил дали да се включат и тези невроизобразителни маркери в критериите, поради все още не достатъчното количество данни, подкрепящи тяхната достоверност при диагностициране на ПСП-синдром на Ричардсън и другите варианти на синдрома (ПСП-варианти).

Двата най-многообещаващи метода в момента са: изчисление на Midbrain-to-

pons ratio и MR Parkinsonism Index.

Midbrain-to-pons ratio(M/P) (Ил. 3) е предложено[16] като биомаркер за диференциране на ПСП-синдром на Ричардсън



Ил. 3. Midbrain-to-pons ratio (случай, предоставен от A. Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 27991)

и МСА, тъй като при МСА имаме атрофия на моста и запазване на междинния мозък, точно обратното на ПСП-синдрома на Ричардсън[14]. При този метод в среден сагитален срез се прави сравнение между площта на моста и на междинния мозък, поради което е с добра възпроизводимост и лесен за извършване. Границите на моста са – понтомезенцефалната връзка (линията между горното вдаване на моста и долната граница на квадригеминалната плочка) и понтомедуларната връзка (линията успоредна на горната, започваща от долното вдаване на моста). Нормална стойност е около 0,24, като при ПСП достига до 0,12[15].

Има много дискусии доколко методът е специфичен и чувствителен – някои проучвания показват отлични резултати, особено при отдиференцирането на ПСП-синдром на Ричардсън, МСА и БП[14-16, 17]. За съжаление в други изследвания този метод показва по-ниска чувствителност и големи граници на нормата, което може да доведе до фалшиви заключения[11, 12].

Quattrone et al. предлагат използването на Magnetic resonance parkinsonism index (MRPI)[18], който взема под внима-

ние факта, че горното малкомозъчно краче (SCP) също атрофира при ПСП, докато средното малкомозъчно краче (MCP) остава относително съхранено. Този индекс включва в себе си М/Р, но отчита и съотношението между площта на MCP и SCP – $([P/M] \times [MCP/SCP])[39]$. Резултатите от този индекс са отлични, с над 80% до 100% чувствителност[19, 20]. MRPI обикновено е по-висок като стойност в сравнение с контроли, МСА и БП пациенти. Някои изследвания показват, че е еквивалентен и дори по-добър от М/Р [11, 12, 16], но изисква по-голям опит на рентгенолозите, по-труден е за стандартизация. Голям плюс е, че се влияе в по-малка степен от възрастта на пациентите в сравнение с М/Р[21]. Има и мултицентрови проучвания, показващи, че М/Р е по-добър индекс при диференциация на ПСП-синдром на Ричардсън от БП и МСА[17]. Преди някой от двата метода да се утвърди за ползване като главен критерий за диагнозата, очевидно ще трябва да се извърви дълъг път на изследвания. Двата метода активно се разработват и стандартизират, като се търсят и начини за автоматизация и намаляване на влиянието на човешката грешка[22].

Мултисистемна атрофия

Мултисистемната атрофия е спорадично дегенеративно заболяване с много вариабилна патоморфологична и клинична картина. Класически включва комбинация от паркинсонизъм, атаксия и дизавтономия, застъпени в различна степен, както и много други не толкова типични симптоми. Средната възраст на първите прояви

на болестта са около 53 години, а средната преживяемост е само 8 години. Честотата на заболяването е около 4 на 100 000 души[23].

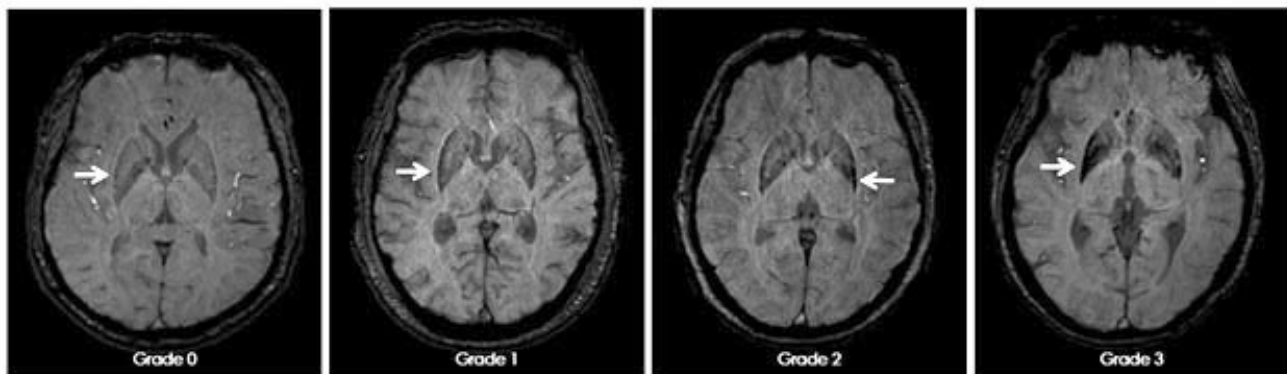
Класически МСА е разделен на три подтипа според клиничната и патоморфологичната им картина: Синдром на Shy-Drager (с водещи автономни симптоми), стрионигрална дегенерация (с водещ паркинсонизъм) и оливопонтocereбеларна атрофия (с водеща атаксия).

През 1996 терминът Shy-Drager синдром отпада от употреба[24]. В консенсуса от 1998 г. е заменен с МСА-А, като А идва от автономни нарушения [25], а във версията от 2007 г. [26] МСА вече е разделена на два под типа според доминиращата не автономна симптоматика:

1. МСА-Ц: с водещи малкомозъчни симптоми (оливопонтocereбеларна атрофия).
2. МСА-П: с водещо паркинсонови белези и симптоми (стрионигрална дегенерация).

Това разделение цели опростяване на класификацията и е възможно поради факта, че дизавтономията е съществена част и от двете форми на заболяването.

ЯМР е най-подходящият изобразителен метод при диагностика на пациентите с МСА. Голяма част от обзорите се фокусират върху разграничаване на МСА от БП, но в последните години фокусът се насочва към разграничаване на церебеларната и паркинсоновата форма. При двата подтипа поради характера на тяхната патоморфология имаме важни различия в получените образи, които могат да бъдат

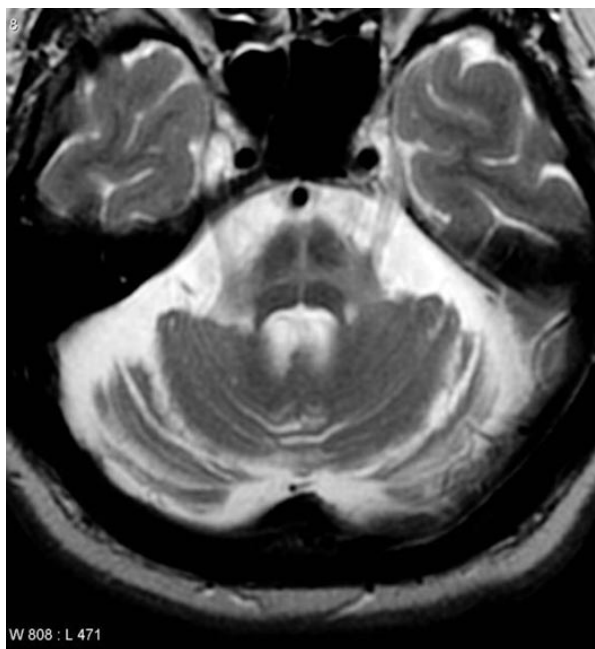


Ил. 4. Степени на путаменен хипоинтензитет и putaminal ring sign (бялата стрелка)

разделени в две групи – супра- и инфратенториални.

Основните супратенториалните находки са две – атрофия на путамена и "putaminal ring sign" (Ил. 4), който обаче трябва да се изследва при 1.5T поле, защото може да е нормална находка при 3T поле при възрастни хора[27, 28].

Инфратенториалните находки се наблюдават в T2 секвенция и представляват хиперинтензни зони в понтоцеребеларните пътища. Те засягат моста, средните малкомозъчни крачета и малкия мозък[29]. Класическият инфратенториален белег е hot cross bun sign (Ил. 5), при който селективна дегенерация на понтоцеребеларните пътища води до формирането на хиперинтензен кръст в T2:



Ил. 5. Hot cross bun sign при MCA (случай, предоставен от A. Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 5465)

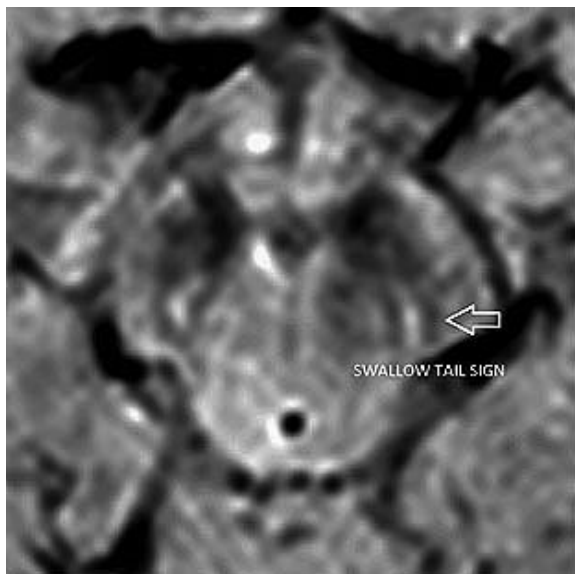
Супратенториалните параметри са по-чести при MCA-П, но не са достатъчни за разграничаване от MCA-Ц ($P > 0.05$). За сметка на това инфратенториалните изменения са по-характерни за MSA-Си и се приемат за много подходящи за отдиференциране на двете форми ($P < 0.05$). Въпреки че са относително специфични, тези белези не ни дават пълна сигурност при диагнозата. Putaminal ring sign е възможно да се срещне и при ПСП, КБД и дори

при възрастни хора с БП[30, 31]. Предлагани са и изследвания с T2-weighted gradient echo[32] и regional apparent diffusion coefficient (rADC)[33] с цел подобряване на отдиференцирането на MCA от другите паркинсонови синдроми, но все още финалното клинично заключение е възможно само на базата на внимателна оценка на образните изследвания, клиничната картина и изследването на определени биомаркери в серум и ликвор.

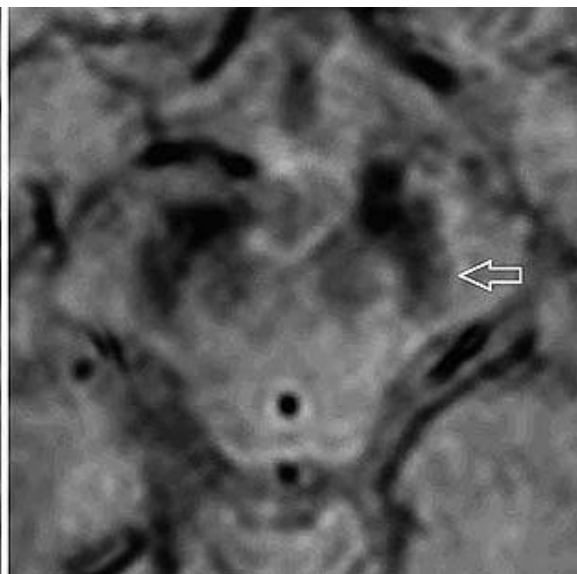
Деменция с дифузни телца на Леви

Деменция с дифузни телца на Леви (ДТЛ) е невродегенеративно заболяване (по-специално синуклеинопатия), свързано с болестта на Паркинсон. Болестта е описана за първи път от японският психиатър и невропатолог Косака през 1976 година[34]. Смята се, че това е втората най-честа форма на деменция, след болестта на Алцхаймер, тъй като се открива при 10-20% от аутопсирани болни[35, 36]. Процентът може да е дори по-значим, защото често ДТЛ остава недиагностицирана[37]. Клиничната картина е комбинация от паркинсонизъм, фронтална деменция, зрителни халюцинации и REM sleep behavior disorder. За поставяне на клиничната диагноза са необходими 2 от 3 критерия: паркинсонов синдром, флукутации в поведението и висшите корови функции и халюцинации. Патоморфологично се наблюдават отлагания на телца на Леви в ЦНС, като основно са засегнати междинният мозък, хипоталамуса, базалните ганглии, долните оливи, ретикуларната формация в ствола и nucleus dentatus[38]. Отново ЯМР е един от най-подходящите методи за невроизобразяване, но за съжаление няма все още изградени конкретни критерии за диагностика и в голяма част от центровете се работи по метода на изключването, като ДТЛ се приема при липса на характерни белези за други заболявания, протичащи с деменция. Сред по-характерните изменения трябва да се отбележи на първо място генерализирана атрофия на мозъчната кора със засягане основно на фронталната и париетотемпоралната зона. Фокална атрофия в междинния мозък, хипотала-

муса и субстанция иномината[35]. Поради близостта на DLB с PD тук се наблюдава характерен белег – липсата на „опашка на лястовица“ (absent swallow tail sign (Ил. 6)



логично се наблюдава атрофия на мозъчните структури с предоминантно засягане на фронталния кортекс и базалните ганглии. И тук ЯМР е метод на избор за изо-



Ил. 6. „Опашка на лястовица“ белег (случай, предоставен от Dr Andrew Dixon, Radiopaedia.org, rID: 31115)

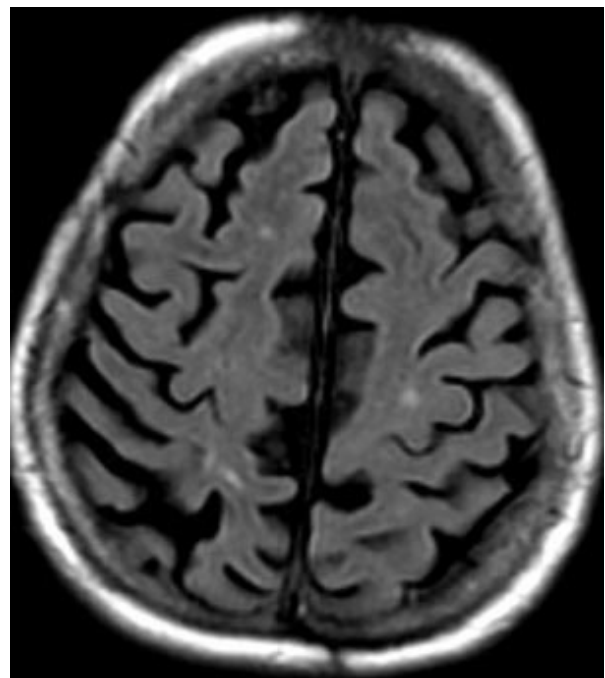
[40], при което nigrosome-1 обикновено SWI хиперинтензна изчезва и характерната картина на „опашка на лястовица“ се губи.

Друга особено важна находка са относително добре запазените хипокампи, което ни позволява да диференцираме ДТЛ от болестта на Алцхаймер [35, 39].

Корабостроителна дегенерация

Кортикобазалната дегенерация, както насочва името, представлява дегенеративно заболяване на централната нервна система, засягащо кората на главния мозък и базалните ганглии. Заболяването е основно спорадично, но има описани и фамилни случаи [43]. Засяга хора в пета до седмата декада, като най-младият описан пациент е бил 40 годишен [45]. Клиниката е много неспецифична и разнообразна, като освен екстрапирамидният синдром, може да включва атаксия, дистония, постурална нестабилност, деменция с предимно фронтално засягане. Всичко това прави диагнозата много трудна поради приликите с други Паркинсон плюс синдроми (като ПСП и ДТЛ) [42-5]. Патоморфо-

бразяване, като се наблюдава асиметрична корова атрофия със засягане на горния париетален лоб, пери-Роландовите гируси (Ил. 7), горните фронтални гируси, двустранна атрофия на базалните ганглии и атрофия на корпус калозум [42-3].



Ил. 7. Асиметрична корова атрофия със засягане на горния париетален лобул и пери-Роландовите гируси при КБД

Немоторни прояви при Паркинсон плюс синдромите

Въпреки големия интерес и множеството проучвания, все още оценката на немоторните прояви на Паркинсон плюс синдромите на базата на ЯМР изобразяване е силно субективна и няма еднозначни данни, подкрепящи конкретни белези или индекси [36, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тази обзорна статия няма за цел да покрие в дълбочина всички възможности на ЯМР диагностиката на Паркинсон плюс синдромите. Нашето желание е да запознаем аудиторията с основните методики и да очертаем какво се знае до момента и накъде ще се развиват те. Въпреки наличието на доказано значими изобразителни белези и ясни критерии, поставянето на ранна и точна диагноза все още е голямо предизвикателство заради припокриването в клиничната и патоморфологичната картини на отделните синдроми и голямото разнообразие в проявленията им. Съвременните усилията са насочени към усъвършенстване на диагностичните критерии и това дава все по-обещаващи резултати, които носят оптимизъм, че в бъдеще тази група заболявания рутинно ще се диагностицира в ранните си фази, което ще доведе по-добри възможности за навременна и адекватна терапия и подобряване на живота на тези болни.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bhattacharya, K., Saadia, D., Eisenkraft, B., Yahr, M., Olanow, W., Drayer, B., Kaufmann, H. Brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2002, 59, 835-842.
2. Cosottini, M., Ceravolo, R., Faggioni, L., et al. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(1), 37-42.
3. Esiri, M. M., Trojanowski, J. Q. The neuropathology of dementia. Cambridge Univ Pr., 2004.
4. Gelb, D. J., Oliver, E., Gilman, S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 1999, 56, 33-39.
5. Gilman, S., Low, P. A., Quinn, N., Albanese, A., Ben-Shlomo, Y., Fowler, C. J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lang, A. E., Lantos, P. L., Litvan, I., Mathias, C. J., Oliver, E., Robertson, D., Schatz, I., Wenning, G. K. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Journal of the neurological sciences*, 1999, Feb. 1, 163 (1), 94-98.
7. Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 2008; 71 (9), 670-676.
8. Grijalvo-Perez, A. M., Litvan, I. Corticobasal Degeneration. *Semin Neurol*, 2014, 34 (02), 160-173.
9. Groschel, K., Kastrup, A., Litvan, I., Schulz, J. B. Penguins and hummingbirds: midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2006, 66, 949-950.
10. 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), 391-403.
11. Heller, J. et al. *Sleep Medicine Reviews*, 2017, 34, 23-33.
12. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Ben-Shlomo, Y., Lees, A. J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002, 125, 861-870.
13. Iglesias, J. E. Van Leemput, K., Bhatt, P., et al. Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI. *Neuroimage*, 2015, 113, 184-195.
14. Köllensperger, M. and, Wenning, G. K. (2009), Assessing disease progression with MRI in atypical parkinsonian disorders. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 699-702.
15. Kornienko, V. N., Pronin, I. N. Diagnostic Neuroradiology. Springer Verlag, 2008.
16. Kornienko, V. N., Pronin, I. N. Diagnostic Neuroradiology. Springer Verlag, 2008.
17. Kosaka, K., Oyanagi, S., Matsushita, M., Hori, A., Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol*, 1976, 36 (3), 221-233.
18. Kraft, E., Trenkwalder, C., Auer, D. P. T2-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurology*, 2002, 59, 1265-1267.
19. Lee, J. Y., Yun, J. Y., Shin, C. W., et al. Putaminal abnormality on 3-T magnetic resonance imaging in early parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *J. Neurol.*, 2010, 257 (12), 2065-2070.
20. Lee, W. H., Lee, C. C., Shyu, W. C., et al. Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2005, 26 (9), 2238-2242.
21. Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J. et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee Report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord*, 2003, 18, 467 -486.
22. 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 NINDSSPSP international workshop. *Neurology*, 1996, 47, 1-9.

23. Macia, F., Yekhelef, F., Ballan, G., Delmer, O., Tison, F. T2-hyperintense lateral rim and hypointense putamen are typical but not exclusive of multiple system atrophy. *Arch Neurol*, 2001, 58, 1024-1026.

24. Matsusue, E., Fujii, S., Kanasaki, Y., et al. Cerebellar lesions in multiple system atrophy: postmortem MR imaging-pathologic correlations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009, ;30 (9): 1725-1730.

25. Moller, L., Kassubek, J., Sudmeyer, M., et al. Manual MRI morphometry in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord*, 2017, 32(5), 778-782.

26. Morelli, M., Arabia, G., Messina, D., et al. Effect of aging on magnetic resonance measures differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2014, 29(4), 488-495.

27. Morelli, M., Arabia, G., Salsone, M., Novellino, F., Giofrè, L., Paletta, R., Messina, D., Nicoletti, G., Condino, F., Gallo, O., Lanza, P. and, Quattrone, A. (2011), Accuracy of magnetic resonance parkinsonism index for differentiation of progressive supranuclear palsy from probable or possible Parkinson disease. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 527-533.

28. Morelli, M., Arabia, G., Novellino, F., Salsone, M., Giofrè, L., Condino, F., Messina, D., Quattrone, A. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms A cohort study. *Neurology*, 2011, 77, 1042-1047.

29. Mostile, G., Nicoletti, A., Cicero, C. E., et al. Magnetic resonance parkinsonism index in progressive supranuclear palsy and vascular parkinsonism. *Neurol Sci*, 2016, 37(4), 591-595.

30. Nigro, S., Arabia, G., Antonini, A., et al. Magnetic Resonance Parkinsonism Index: diagnostic accuracy of a fully automated algorithm in comparison with the manual measurement in a large Italian multicentre study in patients with progressive supranuclear palsy. *Eur Radiol*, 2017, 27(6), 2665-2675.

31. Oba, H., Yagishita, A., Terada, H., et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2005, 64(12), 2050-2055.

32. Quach, C., et al. Early-onset dementias: Specific etiologies and contribution of MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2014, Apr., 95(4), 377-398.

33. Quattrone, A., Nicoletti, G., Messina, D., et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*, 2008, 246(1), 214-221.

34. Ropper, Allan, H. et al. Degenerative Diseases of the Nervous System. Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. *McGraw-Hill Medical*, 2014, pp. 1096-1098.

35. Schatz, I. J. (Jul 1, 1996). Farewell to the „Shy-

Drager syndrome". *Annals of Internal Medicine*. 1996, Jul 1, 125 (1), 74-75.

36. Schocke, M. F. H., Seppi, K., Esterhammer, R., Kremser, C., Jaschke, W., Poewe, W., Wenning, G. K. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*, 2002, 58, 575-580.

37. Shams, S., Fällmar, D., Schwarz, S., Wahlund, L-O, van Westen, D., Hansson, O., Larsson, E-M, Haller, S. MRI of the Swallow Tail Sign: A Useful Marker in the Diagnosis of Lewy Body Dementia? *American Journal of Neuroradiology*, 2017, 38 (9), 1737.

38. Steele, J. C., Richardson, J. C., Olszewski, J. Progressive Supranuclear Palsy A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum With Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Arch Neurol*, 1964,10(4), 333-359.

39. Taylor, J. P., O'Brien, J. Neuroimaging of dementia with Lewy bodies. *Neuroimaging Clinics. N. Am*, 2012, 22 (1), 67-81.

40. Tiwari, D., Amar, K. A case of corticobasal degeneration presenting with alien limb syndrome. *Age Ageing*, 2008, 37 (5), 600-601.

41. Tokumaru, A. M., O'uchi, T., Kuru, Y., et-al. Corticobasal degeneration: MR with histopathologic comparison. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 17 (10), 1849-1852.

42. Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., Aarsland, D. Lewy body dementias. *Lancet*, 2015, 386 (10004), 1683-1697.

43. Whitwell, J. L., Höglinger, G. U., Antonini, A., Bordelon, Y., Boxer, A. L., Colosimo, C., van Eimeren, T., Golbe, L. I., Kassubek, J., Kurz, C., Litvan, I., Pantelyat, A., Rabinovici, G., Respondek, G., Rominger, A., Rowe, J. B., Stamelou, M., Josephs, K. A. and for the Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group (2017), Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be? *Mov Disord.*, 32, 955-971.

44. Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Shiung, M. M., et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130 (Pt), 708-719.

45. Williams, D., Lees, A. J. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 270-279.

46. Zanigni, S., Calandra-Buonaura, G., Manners, D. N., et al. Accuracy of MR markers for differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 2016, 11, 736-742.

47. Скелина, С. Проучване на невропсихологичния профил при пациенти с Паркинсон плюс синдроми. София, 2015.

РОЛЯ НА ОБОНЯТЕЛНАТА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

OLFACTORY DYSFUNCTION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Димитър Колев¹, Красимир Генов¹, Лъчезар Трайков²

1. Клиника по Нервни болести, ВМА, София
2. Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Колев
Военномедицинска академия
Клиника „Нервни болести“, София
Tel. 029225447
e-mail: albireo_2000@yahoo.com

Dimitar Kolev¹, Krasimir Genov¹, Latshezar Traykov²

1 Clinic of neurological diseases,
Military Medical Academy, Sofia
2. Clinic of Neurology,
UMHAT "Alexandrovskia",
Medical University - Sofia

Address for correspondence:

Clinic of neurological diseases, Military
Medical Academy, Sofia"
3, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia
e-mail: albireo_2000@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

В последните няколко десетилетия все повече расте броят на проучванията върху обонятелната дисфункция при редица невродегенеративни заболявания. Досега най-голям обем от тях са съсредоточени в областта на Паркинсоновата болест (ПБ), болестта на Алцхаймер (БА) и в по-малка степен върху мултисистемната атрофия (МСА), кортико-базалната дегенерация (КБД), прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП) и деменцията с телца на Леви (ДТЛ). Степента в засягането на обонятелни параметри (обонятелен праг, обонятелна идентификация и обонятелна дискриминация) и различните клинични характеристики при основните невродегенеративни заболявания допринасят обонятелните нарушения да имат важна диференциално-диагностична роля. Широкото разпространение на обонятелната дисфункция сред най-честите невродегенеративни заболявания дава възможност тези нарушения да служат като ранен маркер за невродегенерация и за създаването на невропротективна терапия още в предклиничната им фаза.

Ключови думи: обонятелна дисфункция, диагностичен маркер, невродегенеративни заболявания

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните няколко десетилетия нараства броят на проучванията върху обонятелната дисфункция при редица невродегенеративни заболявания. Досега най-голям обем от тях са съсредоточени в областта на Паркинсоновата болест (ПБ),

ABSTRACT

In recent decades increasingly expand studies on olfactory dysfunction among many neurodegenerative diseases. So far, the largest volume of the studies is concentrated in the field of Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD) and to a lesser extent on multisystem atrophy (MSA), corticobasal degeneration (CBD), progressive supranuclear palsy (PSP), dementia with Lewy bodies (DLB) and behavioral disorders. In varying degrees affected olfactory parameters (olfactory threshold, olfactory identification and olfactory discrimination) and the different clinical characteristics of the major neurodegenerative diseases contributed that olfactory impairment can have an important differential diagnostic role. The prevalence of olfactory dysfunction among the most common neurodegenerative diseases allows this dysfunction to serve as an early marker for neurodegeneration and for creation of neuroprotective therapy still in their preclinical phase.

Key words: olfactory dysfunction, diagnostic marker, neurodegenerative diseases

болестта на Алцхаймер (БА) и в по-малка степен върху мултисистемната атрофия (МСА), кортикобазалната дегенерация (КБД), прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП) и деменцията с телца на Леви (ДТЛ). Засиленият интерес към обонятелната система се дължи както на доказаната в последните години висока не-

вропластичност и регенеративност на обонятелните неврони, така и на директния им контакт с околната среда. Заради високата си комбинативна способност обонятелните рецепторни неврони са с най-краткия невронален жизнен цикъл – само няколко седмици. Обонянето е сензорна модалност с изключително еволюционно значение и интересът към нея от страна на клиницисти и неврофизиолози нараства. През 2004 г. Axel and Buck получават Нобелова награда за проучванията си върху генното кодиране на обонятелните рецептори – те откриват, че гените, кодиращи обонятелните рецептори, съставляват 3% от целия човешки геном. Десет години по-късно John O' Keefe, May Brit Moser, Edward Moser печелят Нобелова награда за проучванията си върху позициониращите неврони, разположени в риненцефалона.

Откритията в невронауките в последните години допринесоха за разбирането на невроанатомичните и неврофизиологичните механизми на обонятелните нарушения. Braak et al. (2002) установиха, че при ранната ПБ има натрупване на α -synuclein в обонятелния булб, предното обонятелно ядро, моторните ядра на n. glossopharyngeus и n. vagus и в много по-късен етап в нигростриарния комплекс.

Качествено и количествено измеримите характеристики при изследване на обонянето са три – обонятелен праг, обонятелна идентификация и обонятелна дискриминация. **Обонятелен праг** е минималната концентрация от дадено вещество, способна да провокира обонятелно усещане. **Обонятелна идентификация** е способността за разпознаване на надпрагов обонятелен стимул и намирането му сред списък с редица други стимули. Обонятелна модалност е с висока когнитивна стойност. **Обонятелна дискриминация** е способността за разграничаване на различни надпрагови обонятелни стимули. Тук не е необходимо тяхното назоваване, т. е. тяхната идентификация. Обонятелната дискриминация се асоциира с хипокампа, което рефлектира върху връзката на обонятелната дисфункция с работ-

ната памет (Karekenet al., 2003). Bohnenet al. (2008) установяват, че нарушената обонятелна идентификация при пациенти с ранна ПБ корелира повече с хипокампа, а не амигдална или нигростриална допаминергична денервация. Значителната част от допамина в риненцефалона се произвежда от периглобуларните неврони на обонятелните булбуси. За разлика от мезокортикалните допаминергични неврони, периглобуларните неврони при ПБ не дегенерират, дори се наблюдава увеличението им, най-вероятно компенсаторно. Това обяснява слабата асоциация на обонятелните нарушения с допаминергичната медикация, стадия на заболяването и двигателния дефицит (Doty et al., 1988; Tissingh et al., 2001; Herting et al., 2008), но значително корелират с холинергичната медиация и когнитивните резерви (Stephenson et al., 2008). В подкрепа на тези резултати е PET верифицирано клинично изследване, което разкрива връзката на централната холистеразна активност и обонятелните нарушения. Доказателство в тази насока е персистиращото засягане на базалното ядро на Майнерт при пациенти с ПБ (Arendt et al., 1985, Rogers et al., 1983). Друга честа неврофизиологична особеност при пациентите с ПБ е значителното натрупване на α -synuclein в locus coeruleus, ядро изпращащо адренергични проекции към обонятелните булбуси и останалите структури на риненцефалона (Fornai, F. et al., 1997). Няколко клинични проучвания сочат, че при пациенти с ранна ПБ и обонятелни нарушения в значителна степен е намален синтезът на серотонин от dorsal raphe nuclei (Di Matteo et al., 2008, Kovács, G. G. et al., 2003).

Характерна невроанатомична особеност при БА са наличието на интрацелуларни неврофибриларни възли и екстрацелуларни сенилни плаки. Те се наблюдават в началото в медиотемпоралните отделни мозъка, с последващо разпространение и в останалите му части. Редица клинични проучвания върху обонятелните нарушения при БА намират, че неврофибриларни включвания се намират в обонятелните булбуси и енториналната кора значително по-рано, отколкото в медиотемпоралната

област (Kovács T. et al., 2001). В изследвания върху обонятелния епител при пациенти с БА и здрави контроли се установява наличието на фактори за оксидативен стрес при БА, липсващи при контролите. Този факт дава основание Tabathon et al. да предложат използването на обонятелния епителиум като биомаркер за БА. Изследване на Rahayel S. et al. от 2012 г. върху обонятелните модалности при пациенти с БА и ПБ стига до извода, че обонятелната дискриминация и идентификация са увредени в по-голяма степен, отколкото обонятелния праг при БА, докато при пациенти с ПБ се наблюдава обратната закономерност. Тези резултати показват, че при ПБ се засягат предимно първични обонятелни структури, докато при БА – структури на енториналния комплекс, осъществяващи по-висша обработка на обонятелните стимули. Тези клинични изводи намират отражение в патофизиологичните корелации (McShane et al., 2001) за асоцииране на обонятелната дисфункция при БА с телца на Леви – 65% от тях имат обонятелни нарушения, а при чистите форми на БА тези нарушения са 23%.

Степента в засягането на отделните обонятелни параметри (обонятелен праг, обонятелна идентификация и обонятелна дискриминация) и различните патогенетични, патофизиологични и клинични характеристики при отделните невродегенеративни заболявания имат важна диференциално-диагностична роля. През 2012 година Комисията по Стандартизация към Американската неврологична академия включи обонятелното тестване при отидиференциране на ПБ от супрануклеарната парализа и кортикобазалната дегенерация, а през 2014 г. European Federation of Neurological Sciences taskforce препоръчва включването на обонятелното тестване в диагностичния алгоритъм при ПБ.

С цел изследване на различните обонятелни параметри досега са създадени над 27 обонятелни теста, но най-широко клинични приложение намират: University of Pennsylvania 40-item Smell Identification Test (UPSIT), неговият съкратен вариант

B-SIT, както и Sniffin Stickstest. Тези тестове са с най-висок Test-retest reliability score ($r=0.91-0.94$).

В търсене на клиничната стойност на обонятелната дисфункция при невродегенеративните заболявания повечето клинични проучвания се сблъскват с редица концептуални и методологични проблеми:

- Клинични трудности при поставяне на диагнозата, особено в по-ранните стадии на заболяването
- Трудности при отидиференциране на пре-клиничните стадии от здравите контроли в по-високия възрастов интервал;
- Различен ценностен контекст на ароматите в отделните етноси и култури;
- Отделните обонятелни тестове ангажират различен обем от когнитивни ресурси;
- Обонятелните тестове имат различен коефициент на надеждност;
- Недостатъчно проучвания за демографското значение на генетичните мутации при обонятелните нарушения.

1.1. Обонятелните нарушения в диагностиката на ПБ

От откриването ѝ до последните 2-3 десетилетия ПБ се интерпретираше като дегенеративно заболяване на нервната система, засягащо двигателната дейност. В първата си монография James Parkinson (през 1817 г.) описва кардиналната триада – ригидност, брадикинезия и тремор, като подчертава липсата на сетивни и когнитивни нарушения. Съвременният напредък в невронауките дава възможност да се установят и сетивни, и когнитивни промени при ПБ, които дебютират още преди появата на двигателните нарушения. Обонятелната дисфункция е сред най-ранните недвигателни симптоми на БП. В повече от 200 клинични проучвания се откриват обонятелни нарушения (при 70 до 90%) от пациентите с ПБ. По клинична значимост обонятелната дисфункция се нарежда след ригидността и акинезията и е еднаква по честота с тремора. Обонятелните нарушения предшестват

до 5 години появата на двигателните симптоми. При това обонятелните нарушения имат относителна специфичност, характерна за пациентите с ПБ. Тя дава възможност за ранна диференциална диагностика с други невродегенеративни заболявания, протичащи с паркинсонов синдром. За включването на обонятелното тестване в диференциално-диагностичния алгоритъм, обонятелните нарушения при ПБ трябва да се характеризират с висока чувствителност и специфичност. Повечето клинични проучвания допускат висока сензитивност и специфичност на обонятелните нарушения при ПБ, независимо от това, че стойностите им могат да варират от вида на използваните обонятелни тестове, допуснатия праг на абнормност и броя на изследваните пациенти. За целите на този обзор сме се спрели на тези проучвания, които имат повече от 45 пациенти и за които специфичността и сензитивността е възможно да бъде калкулирана (**Таблица 1**).

Doty et al. [5] изследват сензитивността и специфичността на обонятелното тестване при 180 пациенти с ПБ и 612 здрави контроли чрез University of Pennsylvania 40-item Smell Identification Test (UPSIT). Във възрастовия диапазон до 60 години те установяват най-висока сензитивност (0,91) и специфичност (0,88), а при пациенти над 70 годишна възраст – най-ниска сензитивност (0,76) и специфичност (0,78). Double et al., използвайки съкратената версия на UPSIT – University of Pennsylvania 12-item Brief Smell Identification Test (B-SIT) при 49 пациенти с ПБ, получават 82% сензитивност и 82% специфичност. В бразилско клинично проучване Silveira-Moriyama et al. наблюдават 81% сензитивност и 89% специфичност при обонятелно тестване със Sniffin Sticks и 82% сензитивност и 84% специфичност при тестване с UPSIT. В проведено от същите автори изследване една година по-късно в Шри Ланка с използване на адаптиран вариант на Sniffin

Таблица 1. Сензитивност и специфичност на обонятелното тестване при пациенти с ПБ и здрави контроли

Автори	Брой пациенти с ПБ	И з п о л з в а н тест	Сензитивност	Специфичност
Doty, 1995	180	UPSIT	79-91	82-88
Silveira-Moriyama, 2008	95	UPSIT Sniffin Sticks	82 81	84 89
Double, 2003	49	B-SIT	82	82
Silveira-Moriyama, 2009	89	Sniffin Sticks adapted	91	93
Haehner, 2009	400	Sniffin Sticks	75	
Bohnen, 2008	45	UPSIT	80	93
Boesvelt, 2008	404	Sniffin Sticks	83	82
Boesvelt, 2009	52	Sniffin Sticks	90	92
Deeb, 2010	73	UPSIT	86	
Berendse, 2011	96	UPSIT	96	
SUZUKI, 2011	94	OSIT-J	81	100
Rodriguez-Violante, 2011	70	B-SIT	71	86
Maremmanni, 2012	133	Italian Olfaction Identification test	93	99

Sticks теста те намират 91% сензитивност и 93% специфичност. Haehner et al. в голяма група от 400 пациенти, изследвани отново с Sniffin Sticks теста, откриват 94% обонятелна дисфункция, а при сравняване на резултатите с нормативно установените в отделните възрастови групи – 75%. Bohnen et al. [3] при клинично изследване с 3,5 годишна продължителност и използване на UPSIT намират 80% сензитивност и 82% специфичност. Voessveldt et al. [1, 2] наблюдават 83% сензитивност и 82% специфичност при изследване на обонятелната идентификация чрез Sniffin Sticks теста при 400 пациенти с ПБ. В отделно проучване върху 52 пациенти, в което те комбинират изследването на обонятелния праг с обонятелната идентификация, постигат 90% сензитивност и 92% специфичност. Deeb et al. [4] в изследване от 2010 г., използвайки UPSIT, установяват 86% сензитивност при диагностиката на пациенти с новооткрита ПБ (средна продължителност 1,5 години). В клинично изследване от 2011 г. и използване на същия тест (UPSIT) Berendse et al. откриват, че 94% от изследваните 96 пациенти са хипосмични. Suzuki et al. в японско проучване от 2011г., използващо модифициран обонятелен тест OSIT-J и зададен диагностичен праг от 7 точки, разграничават пациентите с ПБ от здравите контроли с 81% сензитивност и 100% специфичност. Maremmani et al. [9] в проучване от 2012 г. използват модифициран 33 ароматов „scratch and sniff“ тест върху 133 пациенти с ПБ. Намират 93% сензитивност и 99% специфичност. Saderowf et al. [13] изследват пациенти в ранен стадий на ПБ със SPECT сканиране и обонятелно тестване с UPSIT. Намират, че резултатът от UPSIT корелира с натрупването на допаминовия транспортер в стриатума.

1.2. Обонятелни нарушения при други форми на паркинсонизъм

Едно от диференциално-диагностичните предизвикателства при ПБ е трудността, особено в ранните стадии, да се разграничи дали кардиналните симптоми от клиничната картина се дължат на за-

боляването или на други имитиращи ПБ състояния (дистоничен тремор, есенциален тремор). Съществуват няколко проучвания, които изследват значението на обонятелните нарушения за диференцирането на ПБ от други непаркинсонови състояния. Shah et al. изследва обонянето при пациенти с ПБ, такива с есенциален тремор и здрави контроли. При използване на UPSIT и дефиниран диагностичен праг от 25 точки обонятелното тестване може да разграничи пациентите с ПБ с 83% сензитивност и 94% специфичност.

Друга голяма диагностична трудност е диференцирането на пациентите с ПБ от тези с паркинсонизъм, дължащ се на други невродегенеративни заболявания (прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП), мултисистемна атрофия (МСА), съдов паркинсонизъм и др.). Проучванията, изследващи значението на обонятелната дисфункция за диференцирането на ПБ от другите форми на паркинсонизъм, са сравнително малко (**Таблица 2**). Suzuki et al. [14] намира, че обонятелните нарушения могат да диференцират пациентите с ПБ от тези с ПСП с 81% сензитивност и 73% специфичност. Според същото изследване пациентите с МСА могат да бъдат диагностицирани с помощта на обонятелно тестване с 81% сензитивност и с 73% специфичност. Kukuchi et al. [7] наблюдават 74% сензитивност и 86% специфичност в диференцирането на пациенти с ПБ и МСА. Goldstein et al. сравняват пациенти с ПБ и МСА и установяват, че използването на UPSIT дава 78% сензитивност и 80% специфичност в разграничението на тези заболявания. Wenning et al. откриват, че UPSIT тестът може да разграничава ПБ от атипичните форми на паркинсонизъм (МСА, ПСП, кортикобазална дегенерация (КБД)) със 77% сензитивност и 85% специфичност. Katzenschlager et al. [6] в малко клинично проучване (18 и 14 пациенти във всяка група) намират, че при UPSIT-40 тестването, резултат ≤ 22 , може да разграничи ПБ от съдов паркинсонизъм с 89% сензитивност и 86% специфичност. Проспективно изследване на Muller et al. показва, че при пациенти в начален стадий на забо-

Таблица 2. Сензитивност и специфичност на обонятелното тестване при пациенти с ПБ и други форми на паркинсонизъм

Автори	Брой пациенти с ПБ	Използван тест	Диференциална диагноза	Сензитивност	Специфичност
Shah, 2008	64	UPSIT	Есенциален тремор	83	94
Wenning, 1995	118	UPSIT	МСА(29), ПСП(15), КБД(7)	82	84
Muller, 2002	37	Sniffin Sticks	МСА(8)	82	82
Goldstein, 2008	77	UPSIT	МСА(57)	91	93
Katzenschlager, 2004	18	UPSIT	Съдов паркинсонизъм(14)	80	93
Kukuchi, 2011	42	OSIT-J	МСА(42)	83	82
Suzuki, 2011	94	OSIT-J	МСА(15), ПСП(7)	90	92
Busse, 2012	385	Sniffin Sticks	Паркинсонизъм-смесени форми(132)	86	

ляването обонятелното тестване може да разграничи евентуална ПБ от МСА или друг паркинсонов синдром с 78% сензитивност и 100% специфичност. Busse et al. използват Sniffin Sticks тест, за да сравнят пациенти с ПБ и средна продължителност на заболяването – 9 години, с пациенти с атипичен паркинсонизъм (съдов, есенциален тремор, паркинсонизъм при депресия). Намират 75% сензитивност и 70% специфичност.

2. Обонятелни нарушения при БА

Обонятелни нарушения са установени при редица невродегенеративни заболявания, протичащи с дементен синдром, но най-добре са проучени при болестта на Алцхаймер (БА). Налице са множество доказателства в повече от 90 изследвания за клиничната стойност на обонятелните нарушения при БА. За разлика от клиничните проучвания на обонятелната дисфункция при ПБ, при БА изследванията са по-малко тези с над 40 участници и наличие на контролни групи (**Таблица 3**). Serby et al.

[12] намират, че 78% от пациентите с БА имат резултат при UPSIT ≤ 27 , сравнено с 19% при контролите (т. е. 81% специфичност). Сензитивността се увеличава значително със стадия на заболяването (68% за 3 и 4 стадий, 100% за 5 и 6). Moberg et al., използвайки UPSIT, установява, че обонятелната дисфункция може да диференцира всички БА пациенти от контролите. Suzuki et al. [14] използват picture based smell identification test (p-SIT) при 85 пациенти с БА и 30 контроли, като намират 94% сензитивност и 81% специфичност. В същата популация при обонятелно тестване с B-SIT са получени 90% сензитивност и 51% специфичност. В най-голямото и задълбочено клинично изследване към днешна дата Tabert et al. [11] правят оценка на обонятелната дисфункция, използвайки три различни обонятелни субтеста при пациенти с БА и такива с леко когнитивно нарушение (ЛКН), които впоследствие конвертират до БА, като сравняват резултатите с контроли и болни с ЛКН, не развили

Таблица 3. Сензитивност и специфичност на обонятелното тестване при пациенти с БА спрямо здрави контроли

Автори	Брой пациенти с БА	Използван тест	Сензитивност	Специфичност
Serby, 1991	55	UPSIT	78	81
Moberg, 1997	42	UPSIT	100	95
Suzuki, 2004	85	p-SIT BSIT	94 90	81 51
Tabert, 2005	209	UPSIT BSIT 10-item test	82 66 83	81 79 89
Kjelvik, 2007	39	BSIT	97	79
Westervelt, 2008	44	BSIT	86	71

БА. Диагностичен праг от 30 т. на обонятелното тестване с UPSIT успява да разграничи болните с БА с 82% сензитивност и 81% специфичност. По кратката версия на UPSIT - B-SIT, диагностичен праг от 10 т., постига 66% сензитивност и 79% специфичност. Използването на 10 специфични аромата с висока дискриминативна стойност, увеличава сензитивността до 83% и специфичността до 89%. Kjelvik et al. [8] установяват 97% сензитивност и 79% специфичност с B-SIT, сравнявайки 39 болни с БА и 52 контроли при cutoff ≤ 9 , а при cutoff ≤ 8 намират 79% сензитивност и 92% специфичност. Westervelt et al. в проучване от 2008 г. при 44 пациенти с БА и 21 контроли и използване на B-SIT cutoff $\leq 10/12$ идентифицират болните с БА с 86% сензитивност и 71% специфичност. Независимо от по-ограничения брой изследвания при БА, отколкото при ПБ, сумарната сензитивност и специфичност на обонятелните нарушения за разпознаване на БА е относително висока – съответно 86% и 79%.

3. Прогностична стойност на обонятелните нарушения при пациенти с ПБ и БА

Широкото разпространение на обонятелната дисфункция сред двете най-чести невродегенеративни заболявания издига на преден план възможността тези нарушения да бъдат използвани като ранен маркер за невродегенерация и създаването на невропротективна терапия още в предклиничната фаза на заболяването.

Клиничните изследвания, поставили си за цел да изследват обонятелната функция в продромалната фаза на БА и ПБ, са малко. Причина за това е необходимостта от дългогодишни, популационни, мултицентрови наблюдения. Най-убедителните доказателства за стойността на обонятелните нарушения като прогностичен маркер идват от лонгитудиналното клинично проучване The Honolulu – Asia Aging Study. При него 2.276 мъже (средна възраст 79.7 години) са тествани за обонятелна дисфункция с Brief Smell Identification Test (BSIT). След 4-годишно проследяване се установява, че тези участници с резултати от обонятелния тест в най-ниската четвърт имат 5,2 пъти по-голям риск за развитие на ПБ, сравнени с участниците с резултати от обонятелния тест в най-високите две-четвърти. Проспективното популационно изследване PRIPS study с 1850 участници публикува резултати, показващи, че обонятелната дисфункция се асоциира с 3.94 odds ratio за развитие на ПБ. В изследване на Ponsen et al. [10] от 2009 г. са селектирани рискови групи сред 400 участници с първа линия родственост на болни с ПБ. Тези, които са с обонятелна дисфункция, имат повече данни за допаминова денервация при β – CIT SPECT. Директно доказателство за прогностичната стойност на обонятелните нарушения е фактът, че 2 години по-късно, 4/40 участници с хипосмия развиват ПБ, сравнени с нито един от 360 с нормосмия.

Клиничните изследвания, изследващи

ролята на обонятелните нарушения като прогностичен маркер при БА, среща същите методологични ограничения, както при ПБ. The Epidemiology of Hearing Loss study при 5-годишно проспективно популационно проучване на пациенти с БА и ДТЛ и умерен когнитивен дефицит MMSE $\leq$ 24 намира, че обонятелната дисфункция увеличава 6.6 пъти рискът от развитието на деменция. Wilson et al. в 3 годишно проспективно проучване установяват, че начална обонятелна дисфункция се свързва с последващ упадък в епизодичната памет. The Honolulu – Asia Aging Study в абстракт от 2009 г. докладват, че пациенти в долната четвърт на резултата при обонятелното тестване увеличава 5.7 пъти риска от развитието на БА. Има няколко проспективни проучвания, които директно изследват ролята на обонянето във високорисковите групи. Devanand et al. изследват 147 пациента и ЛКН в продължение на 3 години. 26% от тях развиват след 3 години БА, а 74% остават на изходното си ниво. При тестване с UPSIT развитите деменция се оказват с най-ниски стойности на UPSIT baseline score.

ИЗВОДИ

В заключение, от направения обзор можем да кажем, че са налице убедителни данни, че обонятелната идентификация е сензорна модалност с висока когнитивна стойност и нарушенията ѝ се проявяват рано в клиничния ход на невродегенеративните заболявания. Това дава възможност обонятелните нарушения да се използват като прогностичен маркер за клиничната тежест и прогресия при пациенти с такива заболявания. Широкото разпространение на обонятелната дисфункция сред двете най-чести невродегенеративни заболявания (БА, ПБ) издига на преден план възможността тези нарушения да бъдат използвани като ранен маркер за невродегенерация и създаването на невропротективна терапия още в предклиничната фаза на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Boesveldt, S., Verbaan, D., Knol, D. L., Visser, M., van Rooden, S. M., van Hilten, J. J., et al. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *MovDisord*, 2008, 1984-1990.
2. Boesveldt, S., de Muinck Keizer, R. J., Knol, D. L., Wolters, E., Berendse, H. W. Extended testing across, notwithin, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. *MovDisord*, 2009, 85-90.
3. Bohnen, N. I., Studenski, S. A., Constantine, G. M., Moore, R. Y. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *EurJNeurol*, 2008, 685-691.
4. Deeb, J., Shah, M., Muhammed, N., Gunasekera, R., Gannon, K., Findley, L. J., et al. A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *QJM*, 2010, 941-952.
5. Doty, R. L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*, 2012, 527-552.
6. Katzenschlager, R., Zijlmans, J., Evans, A., Watt, H., Lees, A. J. Olfactory function distinguishes vascular Parkinsonism from Parkinson's disease. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*, 2004, 1749-1752.
7. Kikuchi, A., Baba, T., Hasegawa, T., Sugeno, N., Konno, M., Takeda, A. Differentiating Parkinson's Disease from multiple system atrophy by meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Parkinsonism RelatDisord*, 2011, 698-700.
8. Kjelvik, G., Sando, S. B., Aasly, J., Engedal, K. A., White, L. R. Use of the Brief Smell Identification Test for olfactory deficit in a Norwegian population with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 1020-1024.
9. Maremmani, C., Rossi, G., Tambasco, N., Fattori, B., Pieroni, A., Ramat, S., et al. The validity and reliability of the Italian Olfactory Identification Test (IOIT) in healthy subjects and in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism RelatDisord*, 2012, 788-793.
10. Ponsen, M. M., Stoffers, D., Twisk, J. W., Wolters, E. C., Berendse, H. W. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *MovDisord*, 2009, 1060-1065.
11. Tabert, M. H., Liu, X., Doty, R. L., Serby, M., Zamora, D., Pelton, G. H., et al. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2005, 155-160.
12. Serby, M., Larson, P., Kalkstein, D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*, 1991, 357-360.
13. Siderowf, A., Jennings, D., Eberly, S., Oakes, D., Hawkins, K. A., Ascherio, A., et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *MovDisord*, 2012, 406-412.
14. Suzuki, Y., Yamamoto, S., Umegaki, H., Onishi, J., Mogi, N., Fujishiro, H., et al. Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Int JGeriatr Psychiatry*, 2004, 727-733.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ ГРУПА ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ РИСКОВИ ФАКТОРИ COGNITIVE ASSESSMENT OF A GROUP OF PATIENTS WITH CARDIO-VASCULAR RISK FACTORS

**Теодора Янева-Сиракова¹, Румяна
Търновска-Къдрева¹, Лъчезар Трайков²,
Добрин Василев¹**

Медицински университет София,

*1. Катедра вътрешни болести, клиника
по кардиология,*

*2. Катедра по неврология, клиника по
неврология*

Адрес за кореспонденция:

МУ-София,

Теодора Янева,

e-mail: tyaneva@yahoo.com

**Teodora Yaneva-Sirakova¹, Rumiana
Tarnovska-Kadreva¹, Latchezar Traykov,²
Dobrin Vassilev¹**

Medical University Sofia, Bulgaria

*1. Department of Internal Medicine, Cardiology
Clinic*

2. Department of Neurology, Neurology Clinic

Address for correspondence:

*Clinic of Neurology, UMHAT "Alexan-
drovska"*

1, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia

Teodora Yaneva,

e-mail: tyaneva@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Въведение: Съречно-съдовите рискови фактори са рискови фактори и за когнитивни нарушения. Те имат кумулативен ефект при увреждането на прицелните органи. Оценката на увреждането на мозъка от съречно-съдовите рискови фактори е трудна в ежедневната практика на популационно ниво. Използването на бързи, чувствителни и специфични невропсихологични тестове може да подпомогне скрининга за откриване на когнитивни нарушения и да улесни проследяването на пациентите.

Методи: При всички пациенти е снета анамнеза, пълен физикален статус, проведени са лабораторни изследвания, ехокардиография, ЕКГ, офисно, домашно измерено и 24-часово мониториране на артериалното налягане. Използвани са кратките невропсихологични скали: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Mini Mental State Examination (MMSE), както и Гериатричната скала за депресия (Geriatric Depression Scale, CDS) и Функционална скала за оценка на автономията в ежедневието (4-точкова версия на скалата за определяне на способността за изпълнение на различни инструментални ежедневни дейности – 4-IADL).

Резултати: За периода на включване от 2 години бяха набрани 931 пациенти при съблюдаване на включващите и изключващите критерии. Средната възраст на изследваната популация е $65,90 \pm 10,00$ години. 263 от пациентите [85 (32,32%) мъже и 178 (67,68%) жени] преминаха през контролна визита и оценка на когнитивния статус. Средният интервал от време, през който бяха проведени изходното и контролното невропсихоло-

ABSTRACT

Background: Cardio-vascular risk factors are important for cognitive functioning. They have negative cumulative effect when presented simultaneously. The evaluation of the populational level of the cardio-vascular-risk-factors-induced brain damage in the every-day clinical practice is difficult. The use of short, specific and sensitive neuropsychological tests may be of high value in risk stratification and follow-up of patients.

Methods: We gathered for all of the patients complete medical history, physical examination, laboratory screening, echocardiography, ECG, office-, home- and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. The patients underwent neuropsychological assessment with Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini Mental State Examination (MMSE), as well as with Geriatric Depression Scale and The 4-Instrumental Activities of Daily Living scale (4-IADL).

Results: For a period of 2 years 931 patients were included in respect to the inclusion and exclusion criteria. The mean age was $65,90 \pm 10,00$ years. 263 of the patients [85 (32,32%) males and 178 (67,68%) females] were reevaluated after a mean follow-up period of 12 months (6-20 months).

Conclusion: Cardio-vascular risk factors are important in the development of cognitive impairment in the Bulgarian population. The use of easy for implementation neuropsychological tests in the everyday clinical practice may help in stratifying the risk for development of mild cognitive impairment in this high-risk group.

Key words: arterial hypertension, cardio-vascular risk factors, mild cognitive impairment.

гично изследване, беше 12 месеца (минимален 6, максимален 20 месеца).

Заклучение: Сърдечно-съдовите рискови фактори са от важно значение за равнието на когнитивни нарушения и в българската популация. Използването на бързи и лесни за приложение невропсихологични тестове в ежедневната лекарска практика може да подобри определянето на пациентите с най-висок риск за развитие на когнитивен дефицит.

Ключови думи: артериална хипертония, сърдечно-съдови рискови фактори, леки когнитивни нарушения.

ВЪВЕДЕНИЕ

Дългогодишни изследвания предполагат наличието на връзка между артериалната хипертония (АХ) и когнитивни нарушения (КН). Резултатите от тези проучвания не са еднозначни. В някои от тях високото артериално налягане (АН) е свързано с деменция, а в други – ниското. При различните възрастови групи се установяват различни зависимости. Променливите на АН оказват различно влияние върху прицелните органи, в т.ч. и мозъка. В проучвания с антихипертензивни медикаменти са получени разнопосочни резултати за повлияването на когнитивните функции. Самата дефиниция и патогенеза на когнитивните нарушения търпи динамика и през последните години е възприета нова концепция, с което ролята на сърдечно-съдовите рискови фактори излиза на преден план.

Застаряването на населението води до нарастване на болестността, свързана с КН, като едновременно с това расте честотата на сърдечно-съдовите рискови фактори и най-вече на АХ, удължава се времето на действието им върху прицелните органи. Деменцията е късен и крайно инвалидизиращ етап от развитието на КН. В световната практика усилията са насочени към профилактика на социално значимите заболявания. Пациентите със сърдечно-съдови рискови фактори и с АХ търсят помощта на кардиолог. Ето защо от решаващо значение е провеждането на активен скрининг и профилактика на КН и от кардиологична гледна точка. В ежедневната практика много от изследванията са

неприложими и е необходимо въвеждането на достатъчно бързи и достъпни методи за диагностика на най-ранните форми на КН[2, 3, 4], като едновременно с това се дефинират пациентите в риск, които биха имали най-голяма полза от провеждането на профилактика.

Сърдечно-съдовите рискови фактори са и рискови фактори за когнитивни нарушения. Те имат кумулативен ефект при увреждането на прицелните органи. Оценката на увреждането на мозъка от сърдечно-съдовите рискови фактори е трудна в ежедневната практика и на популационно ниво. Използването на бързи, чувствителни и специфични невропсихологични тестове може да подобри скрининга и проследяването на пациентите в риск за развитие на когнитивен дефицит.

Изолираното разглеждане на сърдечно-съдовите рискови фактори като фактори за когнитивни нарушения (КН) не е коректно[17]. Едновременното действие на по-голям брой рискови фактори се свързва с повишен риск от развитие на деменция[19]. В проучване на Whitmer и съавт.[33] са проследени 8845 пациенти на възраст между 40 и 44 години. 721 пациенти (8,2%) са развили деменция през останалата част от живота си, като за всеки от сърдечно-съдовите рискови фактори (тютюнопушене, АХ, висок холестерол, захарен диабет) в средна възраст било установено, че повишава с 20-40% риска от развитие на деменция.

ЦЕЛ

Да се изследват комплексно (клинично, лабораторно и инструментално) и в динамика пациенти с артериална хипертония и съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори, да се оцени рискът от развитие на КН, като се отчетат показателите на артериалното налягане, измерени по различен начин и ролята на съпътстващите сърдечно-съдови рискови фактори.

МЕТОДИ

Включващи критерии: артериална хипертония; левокамерна фракция на

изтласкване > 35%; провеждане на антихипертензивно лечение; възраст 38-92 години; редовно проследяване на АН със сфигмоманометър за измерване на брахиалното налягане; при наличие на предсърдно мъждене – оптимална антикоагулантна терапия, верифицирана с INR при хоспитализацията.

Исключващи критерии: остър коронарен синдром със или без ST елевация, с показания за спешна коронарография; остър исхемичен или хеморагичен мозъчен инсулт, или до 6 месеца след преживяването му; остра сърдечна недостатъчност; хронична сърдечна недостатъчност с ФИ $\leq$ 35%; състояние след екстракорпорално кръвообръщение; остра бъбречна недостатъчност; пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност или на хроничен диализ; пациенти в коматозно, сопорозно или сомнолентно състояние; приемащи антидепресанти през последните 2 седмици; с нарушения в говора, зрението или възможността за писане; остра или напреднала хронична чернодробна недостатъчност; декомпенсиран хипер- или хипотиреоидизъм (изследвани щитовидни хормони през последните 6 месеца в норма); анамнеза за кома или тежка травма на главата; епилепсия; тежък анемичен синдром или кръвозагуба, налагаща кръвопреливане; известен дефицит на вит. В12 – некомпенсиран; предсърдно мъждене с неоптимална антикоагулация при изследване на INR по време на хоспитализацията; лошо контролиран захарен диабет с данни за чести хипо-или хипергликемии, както и хипо-или хипергликемична кома; тежък или умерено тежък астено-адинамичен синдром; установена алкохолна злоупотреба; известно психиатрично заболяване; неврохирургична интервенция на главата; поставена диагноза болест на Алцхаймер или деменция от друг тип.

За периода на включване от 2 години бяха набрани 931 пациенти при съблюдаване на включващите и изключващите критерии.

След провеждане на скрининговите невропсихологични тестове пациентите

бяха разделени в две групи:

- С оптимален контрол на домашно измереното артериално налягане (ДИАН) – 329 (35,34%), от които 121 (13,00%) мъже и 208 (22,34%) жени.

- С неоптимален контрол на ДИАН – 602 (64,66%) пациенти, от които 226 (24,27%) мъже и 376 (40,39%) жени.

263 от пациентите [85 (32,32%) мъже и 178 (67,68%) жени] преминаха през контролна визита и оценка на когнитивния статус. Средният интервал от време, през който бяха проведени изходното и контролното невропсихологично изследване беше 12 месеца (минимален 6, максимален 20 месеца).

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ТЕСТОВЕ

Mini Mental State Examination (MMSE)

Когнитивните функции, които се изследват чрез MMSE, са: ориентация, краткосрочна памет, внимание, езикови функции, зрително-пространствени функции/конструктивен праксис. Наличие на КН според MMSE се отчита при праг 24 точки от максимални 30. Времето за провеждане е 5-10 мин.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

[15]
Тестът е преведен на български от екипа. Това е 10-минутна невропсихологична скала, оценяваща няколко когнитивни функции с преобладаващо натоварване на фронталните езекутивни функции и вниманието. Максималният брой точки е 30, а прагът за наличие на КН е 26 ($\leq$ 25). При пациенти с резултат от MMSE между 26 и 30, но при които все още има съмнение за ЛКН, MoCA е мощен метод за диагностика. Когнитивните функции, които се изследват чрез MoCA, са: внимание, концентрация, езекутивни функции, памет, език, зрително-конструктивни функции, обобщаване, смятане, ориентация.

Гериатрична скала за депресия

Високо чувствителен, специфичен [5] метод за диагностика на депресия. Рискът от развитие на депресия при пациенти с ЛКН не е дефиниран.

Функционална скала: 4-точкова версия

на скалата за определяне на способността за изпълнение на различни инструментални ежедневни дейности (4-IADL)

Скалата оценява степента на автономия на пациентите и подпомага определянето на състоянието на пациента като леко когнитивно нарушение и риска от развитие на деменция в ежедневната практика[18].

Оценка на общия сърдечно-съдов риск

Пациенти с доказана исхемична болест на сърцето (ИБС) или захарен диабет тип 2 са оценени според препоръките с много висок риск. Сърдечно-съдовият риск за останалите пациенти е дефиниран по SCORE системата за страни с висок риск[28].

Инструментални методи

Трансторакална ехокардиография

Проведена с апарат Sonos 5500 по стандартизиран протокол за ехокардиографско изследване в Клиниката по кардиология на УМБАЛ „Александровска“ ЕАД. Измерването на размерите, обемите и функцията на лява камера е извършено според Европейските препоръки[21].

Амбулаторно мониториране на артериалното налягане (АМАН)

АМАН е проведено с апарат TM2430 (Boso), валидиран според изискванията на Европейското дружество по хипертония и British Hypertension Society и по установен национален и европейски протокол [1, 26]. Стойностите за нормално АМАН са дефинирани според Препоръките [8, 22, 23, 24, 29].

Статистически анализ

Статистическият анализ е извършен с използването на програма за статистическа обработка SPSS версия 19. Конкретният статистически анализ е избран според конкретния въпрос и вид на данните. Работи се с ниво на значимост 95%.

РЕЗУЛТАТИ

Разпределението на пациентите по пол е: 347 (37,27%) мъже и 584 (62,73%) жени при включването. По-големият относителен и абсолютен брой на жените може да се обясни с: в световен мащаб проучванията

са предимно с мъже I в проучванията за АХ жените не са представени с необходимия брой (European Medicines Agency); по-голяма продължителност на живота при жените и съответно по-висок брой в напреднала възраст. От мъжете 193 (55,62%) са с данни за КН при включването и 154 (44,38%) без. От жените 365 (62,50%) са с КН при включването и 219 (37,50%) без. Оценката е на база МоСА.

От всички пациенти през проследяване преминаха 263 (28,25%), като това са 178 от жените (30,48% от включените жени) и 85 от мъжете (24,49% от включените мъже). От мъжете 45 (52,94%) и от жените 132 (74,16%) са с данни за КН при проследяването.

Средната възраст на изследваната популация е $65,90 \pm 10,00$ години – сравнително млада популация от пациенти в сравнение с други подобни проучвания за КН.

Разпределението на пациентите според броя рискови фактори е следното: 42,32% са с три или повече сърдечно-съдови рискови фактора; 33,33% с два рискови фактора; 21,26% – само с един – артериална хипертония. Пушачите са 209 (22,94%); пациентите с дислипидемия – 488 (54,28%); със захарен диабет тип 2 – 250 (26,88%); със затлъстяване – 276 (29,68%). Определянето на сърдечно-съдовия риск е според международните препоръки. За пациентите с известен диабет, с доказано сърдечно-съдово заболяване или с единствен рисков фактор с екстремни стойности се смята, че са в групата с много висок риск. За всички останали е използвана скалата SCORE за оценка.

Таблица 1. Разпределение на пациентите с ЛКН според сърдечно-съдовия риск

Рискова група	n	%
Много висок рис	277	63,10
Висок риск	99	66,44
Умерен	108	52,68
Нисък	8	26,67

Регистрирани бяха значимо ($p < 0,0001$) по-ниски средни стойности на МоСА при проследяването ($23,63 \pm 3,85$) в сравнение

с изходните ($24,23 \pm 3,43$). За да се оцени разликата между отделните случаи, ще се изчислят коефициентите на изменение за всеки от тях. Получава се следното разпределение на коефициентите: за 55,5% промяната е отрицателна (MoCA при проследяването са по-ниски); при 25,5% от случаите няма разлика в стойностите на двете променливи; за 19% промяната е с положителен знак; при 38 случая (14,4%), въпреки наличието на изменение, то е по-малко от $\pm 4\%$.

Таблица 2. Разлика между изходните и резултатите при проследяването от невропсихологичните тестове за всяка отделна възрастова група

Възрастова група [год.]	MoCA изх	MoCA просл.	P
< 50	$26,33 \pm 4,41$	$27,67 \pm 3,39$	0,158
50-59	$26,02 \pm 3,08$	$25,19 \pm 3,56$	0,010
60-69	$24,87 \pm 2,90$	$24,61 \pm 3,49$	0,224
70-79	$22,97 \pm 3,41$	$22,22 \pm 3,76$	0,002
≥ 80	$22,76 \pm 3,24$	$21,52 \pm 2,84$	0,047

MoCA - Montreal Cognitive Assessment

За периода на проследяване има ясна тенденция за влошаване на когнитивните функции, което не е свързано с преминаване от една в друга група.

Регистрирани са значимо ($p < 0,0001$) по-ниски средните стойности на MMSE при проследяването ($27,02 \pm 2,50$) в сравнение с изходните ($27,72 \pm 2,12$). Т. к. няма

преминаване от една в друга възрастова група, влиянието на възрастта при отделния пациент е минимизирано. Проведеният t-тест показва, че разликата от 0,632 между средните стойности за двата периода е статистически значима. Различия между единичните стойности на променливата MMSE, т. е. динамиката на резултата за всеки отделен пациент: за 35,6% (93 случая) от валидните случаи няма промяна в стойностите за двата периода; за 101 случая (38,70%) изменението е малко ($\pm 4\%$); от тук следва, че за почти $\frac{3}{4}$ от случаите изменението е в рамките на 4%; намаление в стойностите през отчетния период спрямо базисния има в 52,9%, т. е. влошаване на КН, а увеличението е само при 11,5%.

Таблица 3. Различия в средните на MMSE по възрастови групи

Възрастова група [год.]	MMSE (изх.)	SD	MMSE (просл.)	SD	p
< 50	28,67	1,97	28,67	2,16	1
50-59	28,46	1,66	28,10	2,23	0,162
60-69	28,19	1,78	27,87	2,12	0,008
70-79	27,23	2,23	26,30	2,46	0,000
≥ 80	26,05	2,48	24,76	2,21	0,001

MMSE - Mini Mental State Examination

SD – стандартно отклонение

Резултатите се влошават както между отделните възрастови групи, така и за периода от включването до проследяващия преглед.

Таблица 4. Невропсихологични тестове в състава на MoCA. Процент пациенти с отклонения от субтестовите на MoCA и средни резултати от тях

Невропсихологични тестове	Средни	резултати	% пациенти	с отклонения
	Изходно	Проследяване	Изходно	Проследяване
TMT- В	$0,22 \pm 0,41$	$0,22 \pm 0,42$	77,93	77,61
Рисуване на куб	$0,64 \pm 0,48$	$0,56 \pm 0,52$	36,17	44,79
Рисуване на часовник	$2,42 \pm 0,84$	$2,23 \pm 0,93$	37,89	47,10
Назоваване	$2,93 \pm 0,29$	$2,88 \pm 0,35$	5,81	11,58
Броене в прав ред	$0,87 \pm 0,38$	$0,85 \pm 0,36$	14,64	15,06
Броене в обратен ред	$0,88 \pm 0,32$	$0,86 \pm 0,35$	11,73	13,90
Бдителност	$0,99 \pm 0,09$	$0,99 \pm 0,09$	0,75	0,72
Последователни 7-ци	$2,73 \pm 0,65$	$2,64 \pm 0,70$	17,44	23,94
Повторение на изречение	$1,63 \pm 0,64$	$1,64 \pm 0,62$	28,31	28,57

Гладкост на езика	0,52 ± 0,50	0,49 ± 0,50	48,65	50,58
Обобщаване – абстракция	1,01 ± 0,79	0,84 ± 0,78	68,03	76,06
Късно припомняне	2,74 ± 1,49	2,80 ± 1,48	87,51	84,55
Ориентация	6 ± 0	6 ± 0	0	0

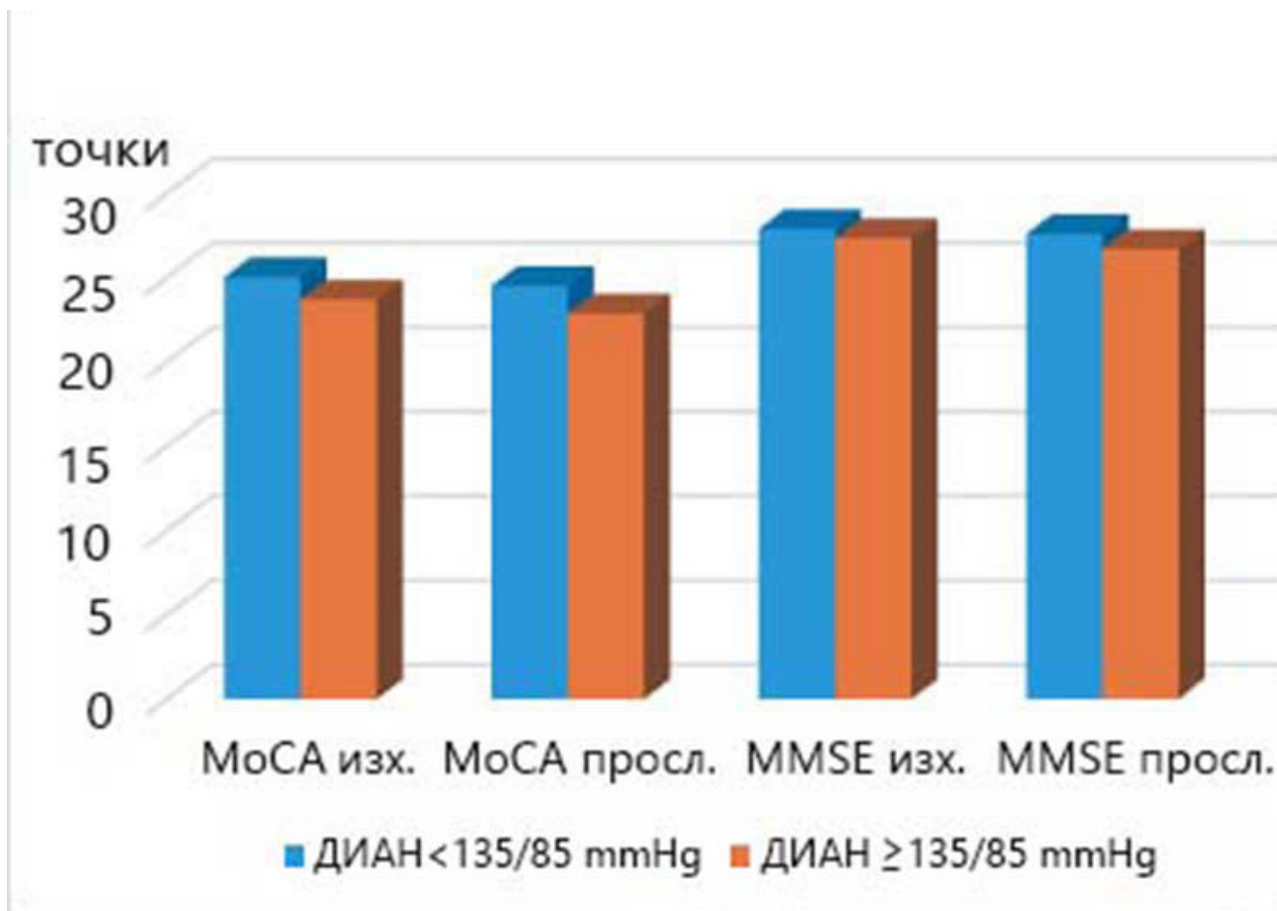
TMT B – Trial Making Test B – modified

Деменцията често се съпровожда от депресия, сърдечно-съдовите заболявания също. Изследването на депресията е важно при конкретната група пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори и КН. От пациентите с депресия 32 (82,05%) са и с ЛКН и само при 7 (17,95%) няма данни за клинично изявиени ЛКН. При пациентите с депресия средните стойности на MoCA и MMSE са съответно $22,23 \pm 3,69$ и $26,10 \pm 3,3$, като са значимо по-ниски в сравнение с тези при пациентите без депресия: $24,26 \pm 3,52$, $p < 0,0001$ за MoCA и $27,61 \pm 2,36$, $p = 0,008$ за MMSE.

По отношение на възможността за самообслужване се установи следното:

Таблица 5. Резултати от 4-IADL.

	С ЛКН		Без КН	
	n	%	n	%
С деменция	3	100	0	0
С висок риск за деменция	3	100	0	0
Частично зависими	21	80,77	5	12,23
Автономни	531	59,13	367	40,87



Ил. 1. Сравняване на резултатите от невропсихологичните тестове при пациенти със ДИАН в границите на препоръчаното с тези при пациенти с неоптимален контрол

Таблица 6. Резултати от невропсихологичните тестове при пациентите с различни сърдечно-съдови рискови фактори (РФ-рисков фактор)

показател	MoCA изх. (средна и SD)		p	MMSE изх. (средна и SD)		p
	С РФ	Без него		С РФ	Без него	
Дислипидемия	23,21±3,45	24,33±3,54	0,001	26,61±2,84	27,69±2,33	<0,0001
Захарен диабет тип 2	23,59±3,82	24,40±3,43	0,003	27,29±2,47	27,64±2,41	0,047
Тютюнопушене	24,02±3,54	25,03±3,38	0,001	27,43±2,51	28,06±2,06	<0,0001
Затлъстяване	24,08±3,56	24,44±3,53	Н.з.	27,42±2,48	27,85±2,27	0,010

MoCA - Montreal Cognitive Assessment

MMSE - Mini Mental State Examination

Таблица 7. Определяне на връзката между SCORE и резултатите от невропсихологичните тестове.

	MoCA изх.	MoCA просл.	MMSE изх.	MMSE просл.
R	-0,156**	-0,161*	-0,147**	0,121
P	<0,0001	0,011	<0,0001	0,059
N	845	247	845	245

(**доверителен интервал 99%, * доверителен интервал 95%)

ДИСКУСИЯ

Резултатите от проведеното изследване имат потвърдителен характер за българската популация. Подобни резултати са получени в редица чуждестранни изследвания, въпреки че едностранен отговор все още не може да бъде даден.

В изследваната популация 42,32% са пациентите с 3 или повече сърдечно-съдови рискови фактора. От изследвания контингент 53,34% е с много висок сърдечно-съдов риск. Пациентите с АХ и съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори са с повишена заболяемост от ЛКН. При пушачите, пациентите със захарен диабет и дислипидемия процентът на новопоявили се когнитивни нарушения (40,62%, 53,57%, 40,98%) е много висок. Пациентите със захарен диабет, пушачи или със затлъстяване са със значимо по-ниски средни резултати от невропсихологичните тестове. Наличието на връзка между ЛКН и всеки от сърдечно-съдовите рискови фактори (в т.ч. и възрастта) постави въпроса може ли оценката на сърдечно-съдовия риск да се използва като база за оценка на риска

от КН. Доказана е връзка между SCORE и развитието на КН. Тя е слаба, негативна – с повишаване на риска по SCORE, резултатите от невропсихологичните тестове са по-ниски. Потенциални причини за слабата връзка са: сърдечно-съдовите фактори, които са включени в SCORE, са само част от рисковите фактори за ЛКН; оценката на ЛКН е клинична, чрез скринингови невропсихологични тестове и на популационно ниво, както и SCORE.

Хипергликемията е свързана с оксидативен стрес и медирано от глюкозата увреждане на малките съдове [10]. Дисфункция на инсулин-деградация ензим води до хиперинсулинемия и натрупване на бета-амилоид [13]. КН при диабет са свързани с по-ранно начало, по-голяма продължителност и тежест на диабета [31]. Някои автори защитават тезата за болестта на Алцхаймер като форма на захарен диабет, която избиращелно засяга мозъка, т. нар. захарен диабет тип 3 [12]. В подкрепа на тази теза е и подобряването на когнитивния статус при пациенти с болест на Алцхаймер след приложение на интраназален инсулин или PPAR агонисти [20, 30].

Хиперхолестеролемията в средна възраст е рисков фактор за появата на леки когнитивни нарушения (ЛКН) в напреднала възраст [33]. В редица обсервационни проучвания се показва наличието на положителна връзка между лечението със статини и прогресията на КН и най-вече на болест на Алцхаймер [34]. Резултатите от две големи рандомизирани проучвания HPS[16] и PROSPER [32] не доказват обаче положителен ефект от лечението със статини върху КН. В друго проучване се показва, че статините имат многостранни ефекти само при пациенти с деменция, но не и при такива с ЛКН[9].

Тютюнопушенето е свързано с удвояване на риска от деменция, вкл. и болест на Алцхаймер [27]. В метаанализ [6] на 19 проспективни проучвания с минимален период на проследяване 12 месеца са обобщени данните за 26 374 пациенти по отношение развитието на деменция за 2-30 години. Пушачите са с повишен риск от развитие на деменция и влошаване на когнитивните функции.

Пациентите със затлъстяване в средна възраст са с повишен риск от развитие на деменция в напреднала възраст [35], докато наличието на затлъстяване в напреднала възраст не е непременно свързано с КН [11]. Пациенти с много ниска телесна маса също са с повишен риск за КН [14]. Подобни резултати са дали началото в научната литература на т. н. „парадокс на затлъстяването“[7]. Централното затлъстяване води до повишаване на възпалителните маркери, като самата мастна тъкан може да секретира възпалителни цитокини и растежни хормони (лептин, интерлевкин 6, С-реактивен протеин), някои от които също се свързват с прогресията на КН [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В изследваната популация 21,74% до 50 г., 40,28% до 60 г., 58,22% до 70 г. са с прояви на ЛКН. Честотата на КН при пациенти с АХ е 59,93% за цялата изследвана група и 68,60% при неоптимален контрол на ДИАН. 64,67% от пациентите с АХ изходно и 55,14% при

проследяване са с неоптимален контрол на АН.

Оценъчната скала SCORE може да се използва за прецизиране на риска от КН при хипертоници със сърдечно-съдови рискови фактори.

Депресията съпътства пациентите с КН и АХ. Автономността на пациентите не е повлияна значимо.

Всеки от рисковите фактори има самостоятелно увреждащо действие върху прицелните органи. Тяхното комбиниране води до кумулиране на увреждащия ефект. В ежеднезната практика рисковите фактори почти никога не са изолирани и това трябва да се отчете. Лекарите когнитивни нарушения трябва активно да бъдат търсени при пациенти с множество сърдечно-съдови рискови фактори. Профилактиката на уврежданията, в това число и когнитивните нарушения, трябва да се води спрямо всички рискови фактори едновременно и да започне достатъчно рано.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Раев, Д. Сутрешна хипертония при пациенти с хипертонична болест без установени сърдечно-съдови заболявания. Автореферат на Дисертация за придобиване на степен „Доктор на медицинските науки“ Медицинска университет. София, 2009.
2. Трайков, Л., Раукс, Н., Риго, А. С., Болер, Ф. Невропсихологичен профил при леки когнитивни нарушения. *Мозъчно-съдови заболявания*, 2004, 11 (2), 25-31.
3. Трайков, Л. Маркери за ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Автореферат на Дисертация за придобиване на степен „Доктор на медицинските науки“ Медицински университет. София, 2005.
4. Трайков, Л. Ранна диагностика при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. *Мозъчно-съдови заболявания*, 2001, 9 (2), 9-12.
5. Almeida, O., Almeida, Sh. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14, 858-65.
6. Anstey, K., von Sanden, Ch., Salim, A., O'Keamey, R. Smoking as risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*, 2007, 166, 367-378.
7. Beckett, N., Pedditzi, E., Peters, R. Dementia and the obesity paradox. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7 (4), 8.
8. Ben-Dov, I., Ben-Arie, L., Mekler, J., Bursztyn, M. Normal Ambulatory Blood Pressure: A Clinical-

- Practice Based Analysis of Recent American Heart Association Recommendations. *Am J Med*, 2006, 119 (69),13-69, 18.
9. Beydoun, M., Beason-Held, L., Kitner-Triol, M. Epidemiol Community Health Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment. *J Hypertens Suppl*, 1995, 13, 65-72.
10. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, 414, 813-20.
11. Dahl, A., Löppönen, M., Isoaho, R., et al. Overweight and obesity in old age are not associated with greater dementia risk. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56 (12), 2261-2266.
12. De la Monte, S., Wands, J. Alzheimer's disease is type 3 diabetes – evidence reviewed. *J Diabetes SciTechnol*, 2008, 2 (6), 1101-1113.
13. Farris, W., Mansourian, S., Chang, Y. et al. Insulin-degrading enzymeregulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the betaamyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 4162-4167.
14. Fitzpatrick, A., Kuller, L., Lopez, O., et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*, 2009, 66 (3), 336-342.
15. Freitas, S., Simões, M., Alves, L., Santana, I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013, 27 (1), 37-43.
16. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 7-22.
17. Gunstad, J., Keary, Th., Pappas, A., et al. Blood Pressure and Cognitive Function in Older adults with Cardiovascular Disease. *Int J Neurosci*, 2009, 119 (12), 2228-2242.
18. Hancock, P., Larner, A. J. The diagnosis of dementia: diagnostic accuracy of an instrument measuring activities of daily living in a clinic-based population. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 23, 133-139.
19. Kivipelto, M., Nqandu, T., Fratiglioni, L., et al. Obesityand vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2005, 62 (10), 1556-1560.
20. Landreth, G. Therapeutic use of agonists of the nuclear receptor PPARgamma in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2007, 4 (2), 159-164.
21. Lang, R., Badano, L., Mor-Avi, V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovescular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2015, 28 (1), dx.doi.org/10.2016/j/echo.2014.10.10.003
22. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2007, 28, 1462-1536.
23. Mancia, G., Facchetti, R., Bombelli, M., et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 2006, 47, 846-853.
24. Mancia, G., Laurent, S., Agabiti-Rose, E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009, 27, 2121-58.
25. Misiak, B., Leszek, J., Kiejna, A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. The emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. *Brains Res Bull*, 2012, [Epub ahead of print].
26. O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*, 2005, 23, 697-701.
27. Ott, A., Slioter, A., Hofman, A., et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*, 1998, 351 (9119), 1840-1843.
28. Perk, J., de Backer, G., Gohlke, H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*, 2012, 33, 1635-701.
29. Pickering, T., Hall, J., Appel, L., et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 2005, 45 (1), 142-61.
30. Reger, M., Watson, G., Frey, W. 2nd, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging*. 2006, 27 (3), 451-458.
31. Roberts, R., Geda, Y., Knopman, D. Association of Duration and Severity of Diabetes Mellitus with Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*, 2008, 65(8), 1066-1073.
32. Shepherd, J., Blauw, G., Murphy, M., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 1623-1630.
33. Whitmer, R., Sidney, S., Selby, J., et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 2005, 64, 277-281.
34. Wolozin, B., Kellman, W., Ruosseau, P., et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*, 2000; 57, 1439-1443.
35. Xu, W., Atti, A., Gatz, M., et al. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology*, 2011, 76 (18), 1568-1574.

Donecept®

Donepezil hydrochloride 5 mg x 30 film coat. tabl.
Donepezil hydrochloride 10 mg x 30 film coat. tabl.

Да съхраним спомените



Отпуска се по лекарско предписание.

КХП Донецепт от 24.03.2016

За повече информация

Активис ЕАД (компания на Тева)

бул. "България" 109, сграда Вертиго, ет. 12, гр. София 1404

тел. 02 489 95 85

IAL: 48458/23.11.2017


Actavis

ПРОФИЛ НА ПАМЕТОВИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА MEMORY DYSFUNCTION PATTERN IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Тодор Кунчев¹, Иво Попиванов², Димитър Бакалов¹, Лъчезар Трайков¹

1. Медицински университет-София, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

2. Нов български университет, Департамент по когнитивна наука и психология, София

Адрес за кореспонденция:

д-р Тодор Кунчев, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Георги Софийски“ 1, 1431 София;
e-mail: drtodorkunchev@yahoo.co.uk

Todor Kunchev¹, Ivo Popivanov², Dimitar Bakalov¹, Latchezar Traykov¹

Affiliations:

1. Medical University - Sofia, Department of neurology, University Hospital Alexandrovska

2. New Bulgarian University - Sofia

Address for correspondence:

Todor Kunchev, MD, Department of neurology, University Hospital Alexandrovska, 1 Sv. G. Sofiyski St, 1431 Sofia;
e-mail: drtodorkunchev@yahoo.co.uk

РЕЗЮМЕ

Въведение: Профилът на паметовите нарушения при множествена склероза е качествено различен от този, срещан при „класическите“ заболявания с деменция, като болестта на Алцхаймер, при която поради хипокампадна увреда има нарушение в паметта, дължащо се на дефицит в кодирането и съхранението на информация, докато при множествена склероза паметовите нарушения се дължат на невъзможно или затруднено извличане на вече кодирана информация, дължащо се на увреда в мозъчни области извън хипокампадните структури. Макар да се предполага, че сравнително по-лекото засягане на сивото вещество през началните етапи на множествената склероза обуславя предимно дефицит в извличането, са описани и хипотетични механизми за увреда в кодирането на информация.

Цел: Целта на настоящото проучване е да се изследват паметовите процеси при пациенти с множествена склероза и да се окачестви профилът на паметовите нарушения при заболяването.

Методи: 100 пациенти с множествена склероза и контролна група от съответстващи по възраст и образование 32 здрави контроли бяха изследвани с теста Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT, тест на Buschke). Пациентите бяха разделени в три групи в зависимост от продължителността на заболяването си.

Резултати: Резултатите от текущото изследване представят, от една страна, типичната за увреди на бялото вещество констелация от нарушено свободно припомняне при запазено разпознаване при пациентите с продължителност на заболяването <1 година (липса на статистически значима разлика със здрави контроли при разпознаване и наличие на такава при свободно припомняне при първи опит), но от друга, представят и разлика в общото

ABSTRACT

Background: The memory dysfunction pattern in multiple sclerosis is substantially different from that encountered in “classical” dementias such as Alzheimer’s disease, where because of hippocampal damage there is a memory impairment due to the deficiency in encoding and storage of information, whereas in multiple sclerosis memory dysfunction is due to the impossible or difficult retrieval of already encoded information because of damage in brain areas outside the hippocampal structures. Although it is assumed that the relatively less severe gray matter involvement during the early stages of multiple sclerosis predominantly results in a deficiency in the retrieval of information, hypothetical mechanisms of damage to the encoding of information have also been described.

Objective: The aim of this study is to study the memory processes in patients with multiple sclerosis and to characterize the pattern of memory dysfunction in the disease.

Methods: 100 patients with multiple sclerosis and a control group of age and education matched 32 healthy controls were tested with the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT, Buschke’s test). Patients were divided into three groups based on the duration of their disease.

Results: Results of the current study present, on the one hand, the typical for white matter diseases constellation of impaired free memory recall and spared recognition in patients with a disease duration <1 year (lack of statistically significant difference with healthy controls in recognition and the presence of such in free recall at first attempt), but on the other hand they also present a difference in total recall (i.e. including after semantic cuing) even in the group of patients with a disease duration <1 year, including in delayed recall.

Резултатите от текущото изследване представят, от една страна, типичната за увреди на бялото вещество констелация от нарушено свободно припомняне при запазено разпознаване при пациентите с продължителност на заболяването <1 година (липса на статистически значима разлика със здрави контроли при разпознаване и наличие на такава при свободно припомняне при първи опит), но от друга, представят и разлика в общото припомняне (т. е. включително и след семантично подсказване) още при групата пациенти с продължителност на заболяването <1 година, включително при отсрочено (отдалечено) припомняне.

ОБСЪЖДАНЕ: Тези данни насочват към мисълта, че поради специфичната си патофизиология е възможно множествената склероза да притежава уникални невропсихологични характеристики, които я разграничават не само от коровите деменции, но и до голяма степен от подкоровите такива.

Ключови думи: множествена склероза, памет, паметов профил

ВЪВЕДЕНИЕ

Честотата на когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза варира между 40 и 70% в различните проучвания [4]. Когнитивните увреди при множествена склероза имат определен профил, включващ нарушения в скоростта на обработка на информацията, във вниманието, паметта, езекутивните функции и вербалната флуентност [4, 15]. Най-често нарушение при пациенти с множествена склероза е декларативната епизодична памет – паметта за събития, които могат да бъдат ситуирани в строго определен пространствен и времеви контекст, докато процедурната памет (заучаването на умения на неосъзнато, автоматично ниво) е съхранена [11]. Съвременното изследване на декларативната памет при пациенти с множествена склероза чрез невропсихологични тестове представя увреждането на вербалната епизодична памет като основно оплакване сред тях [13]. Профилът на тези паметови нарушения при множествена склероза е качествено различен от този, срещан при „класическите“ заболявания с де-

Conclusion: This data suggests that due to its specific pathophysiology, multiple sclerosis may have unique neuropsychological features that distinguish it not only from cortical dementias but also to a substantial extent from subcortical ones as well.

Key words: multiple sclerosis, memory dysfunction pattern

менция като болестта на Алцхаймер, при която поради хипокампадна увреда има нарушение в паметта, дължащо се на дефицит в кодирането и съхранението на информация, докато при множествена склероза паметовите нарушения се дължат на невъзможно или затруднено извличане на вече кодирана информация, дължащо се на увреда в мозъчни области извън хипокампадните структури [12, 9]. Въпреки това при вторично прогресиращата форма на множествена склероза са доказани нарушения в епизодичната автобиографична памет, които са подобни на тези при болест на Алцхаймер, но за разлика от нея семантичната памет (паметта за концепции, фактологична памет) е относително съхранена при пациенти с множествена склероза [9]. При съхранено кодиране и затруднения в извличането на информация, припомнянето може да се подобри чрез семантични подсказвания или представяне на списък с думи, в който пациентът трябва да разпознае вече споменатите. Също както при увредите във вниманието при пациенти с множествена склероза, а и други заболявания на бялото вещество, засягащи когницията, дефицитите в извличането могат да се разглеждат като имащи тясна връзка със забавената обработка на информация – от една страна, забавянето в предоставяне на отговор може да се интерпретира по-скоро като забавена обработка, отколкото като дефицит в паметта; от друга страна, за-

бавената обработка може да се интерпретира като резултат от нарушеното извличане на информация. Специфичните пътища, които се увреждат при дефицит в извличането не са категорично идентифицирани, но все повече изследвания в тази насока целят установяването им. Според Markowitsch извличането на складираната в темпоралния дял информация се осъществява в челния дял и по тази причина предлага прекъсването на *fasciculus uncinatus* като специфичната увреда за този тип паметов дефицит [8]. В тази насока се провеждат и модерни изследвания, включително с fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging – функционална магнитно-резонансна томография), които представят една по-широка вентрална фронтотемпорална мрежа, част от която е и *fasciculus uncinatus*, която участва в извличането на информация при здрави хора [1]. Макар да се предполага, че сравнително по-лекото засягане на сивото вещество през началните етапи на множествената склероза обуславя предимно дефицит в извличането, са описани и хипотетични механизми за увреда в кодирането на информация при прекъсването на някои по-големи аферентни и еферентни хипокампадни пътища, както и при демиелинизация в *alveus* [7].

Целта на настоящото проучване е да се изследват паметовите процеси при пациенти с множествена склероза и да се окачестви профилът на паметовите нарушения при заболяването.

МЕТОДИ

Участват 100 пациенти (средна възраст 41.16 ± 10.89 години), чиито резултати от изследването се съпоставят с контролна група от съответстващи по възраст и образование 32 здрави контроли. Всички включени пациенти са с дефинитивна диагноза множествена склероза, като 91 от тях са с пристъпно-ремитентен ход на протичане, 8 са с вторично прогресивен ход на заболяването и 1 пациент е с първично прогресивна

множествена склероза. Средната степен на инвалидизация, оценена по скалата EDSS (Expanded Disability Status Scale) [6], е 3.1 ± 1.6 точки. Пациентите са с нормално преморбидно развитие. Общият когнитивен статус, измерен чрез MMSE (Mini Mental State Examination), е в рамките на 27.66 ± 2.02 точки. Пациентите и здравите контроли са изследвани с теста Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT, тест на Buschke [3] – на изследваното лице се представят последователно 4 карти с по 4 думи и след интерференция с обратно броене има три опита за припомняне на представените думи, като за думите, които не е успял да си припомни, получава семантично подсказване; опитът за припомняне на 16-те думи се повтаря след около 25-30 минути.

Пациентите са разделени в три групи в зависимост от продължителността на заболяването си – група с продължителност на заболяването <1 година (20 пациенти), група с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (43 пациенти) и група с продължителност на заболяването >10 години (37 пациенти).

За да се уточни разликата в резултатите от FCSRT между четирите групи (здравите контроли и трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването), се използва непараметричният тест на Кръскал-Уолис. При определяне на статистическата значимост на разликите в резултатите са използвани традиционните нива – статистически значими при $\alpha < 0.05$, тенденция при $0.05 < \alpha < 0.10$ и статистически незначими при $\alpha > 0.10$.

РЕЗУЛТАТИ

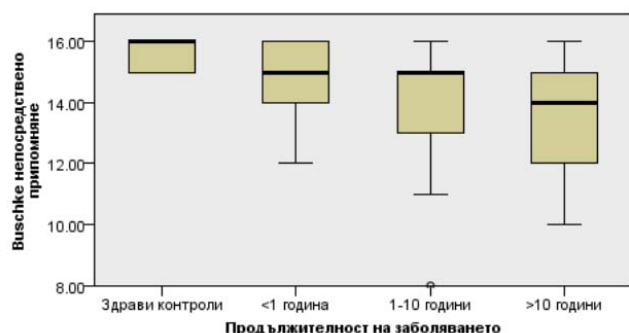
На **Таблица 1** са представени основните демографски и клинични данни на изследваните лица:

Таблица 1. Демографски и клинични данни на изследваните лица

	Здрави контроли	Пациенти с продължителност на заболяването <1 година	Пациенти с продължителност на заболяването от 1 до 10 години	Пациенти с продължителност на заболяването >10 години
Възраст	36.22±6.03	35.2 ± 9.29	39.56 ± 10.68	46.24 ± 9.92
Пол (жени/мъже)	21/11	15/5	19/24	30/7
Образование (години)	13.78 ± 1.81	13.45 ± 2.87	13.58 ± 2.63	13.43 ± 2.4
Продължителност на заболяването (години)	-	0.15 ± 0.25	5 ± 2.7	16.97 ± 6.79
EDSS	-	2.05 ± 0.76	2.91 ± 1.44	3.89 ± 1.73
MMSE	29.56 ± 0.62	28.45 ± 1.23	27.81 ± 1.45	27.05 ± 2.68

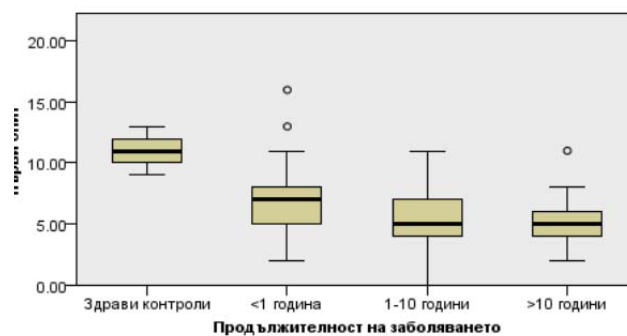
Информацията е представена като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination

Разпределенията на резултатите за непосредствено припомняне (Ил. 1) са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 35.298$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани р-стойности. Стойностите са средни рангове. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за непосредствено припомняне между здравите контроли (97,89) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (54,45) ($p < 0,001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (50,39) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи.



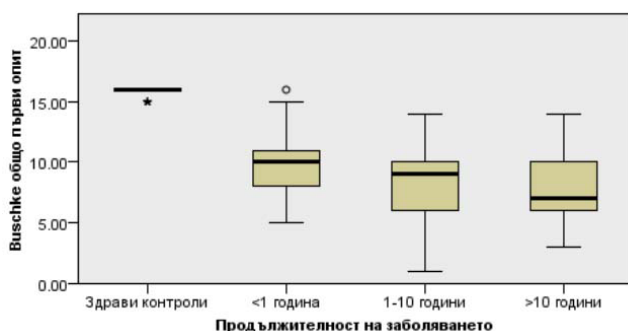
Ил. 1. Сравнение на резултатите за непосредствено припомняне между здрави контроли и групи пациенти с различна продължителност на заболяването

Медианните стойности за свободно припомняне при първи опит (Ил. 2) са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 68.425$, $p < 0.001$. Post hoc анализът разкрива статистически значими разлики в резултатите за свободно припомняне от първи опит между здравите контроли (11.00) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (7.00) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (5.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (5.00) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи.



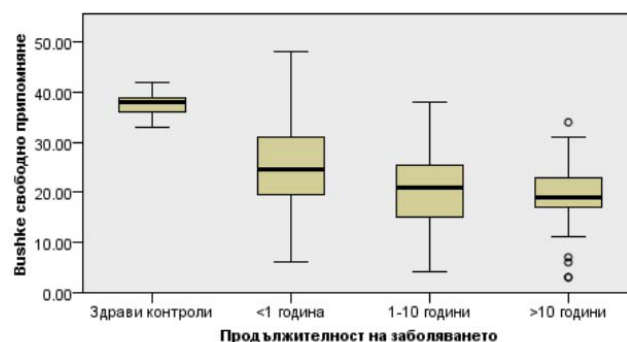
Ил. 2. Сравнение на резултатите за свободно припомняне при първи опит между здрави контроли и групи пациенти с различна продължителност на заболяването

Разпределенията на резултатите за общо припомняне при първи опит (Ил. 3) са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 74.597$, $p < 0.001$. Стойностите са средни рангове. Post hoc анализът разкрива статистически значими разлики в резултатите за общо припомняне при първи опит между здравите контроли (115.84) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (63.98) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (49.28) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (45.20) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи.



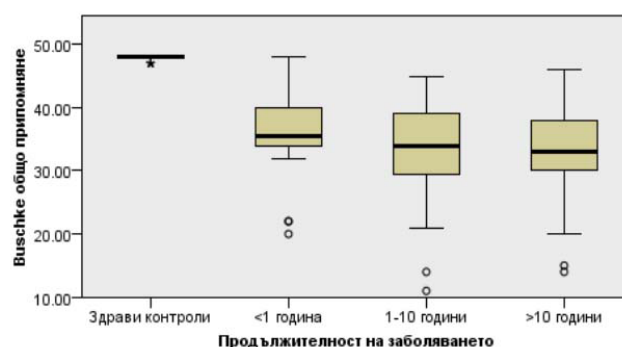
Ил. 3. Сравнение на резултатите за общо припомняне при първи опит между здрави контроли и групи пациенти с различна продължителност на заболяването

Медианните стойности за свободно припомняне (Ил. 4) са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 65.164$, $p < 0.001$. Post hoc анализът разкрива статистически значими разлики в резултатите за свободно припомняне между здравите контроли (38.00) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (24.50) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (21.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (19.00) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи.



Ил. 4. Сравнение на резултатите за свободно припомняне между здрави контроли и групи пациенти с различна продължителност на заболяването

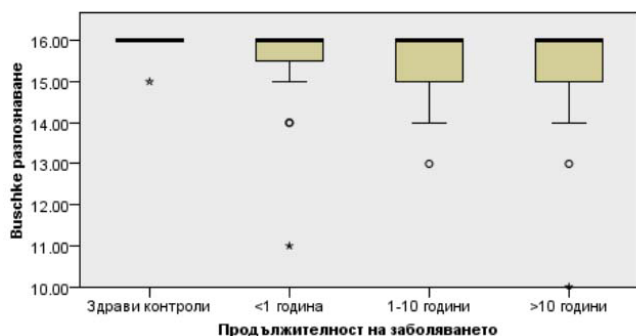
Разпределенията на резултатите за общо припомняне (Ил. 5) са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 72.556$, $p < 0.001$. Стойностите са средни рангове. Post hoc анализът разкрива статистически значими разлики в резултатите за общо припомняне между здравите контроли (115.84) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (59.58) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (49.88) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (46.88) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи.



Ил. 5. Сравнение на резултатите за общо припомняне между здрави контроли и групи пациенти с различна продължителност на заболяването

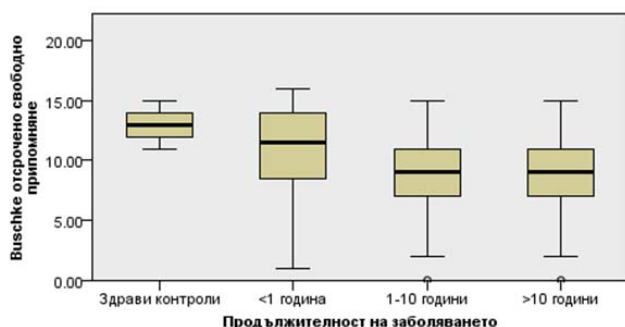
Разпределенията на резултатите за разпознаване (Ил. 6) са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 16.258$, $p = 0.001$. Стойностите са средни рангове.

Post hoc анализът разкрива статистически значими разлики в резултатите за разпознаване между здравите контроли (84.66) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (58.20) ($p = 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (59.27) ($p = 0.004$), но не и между други комбинации от групи.



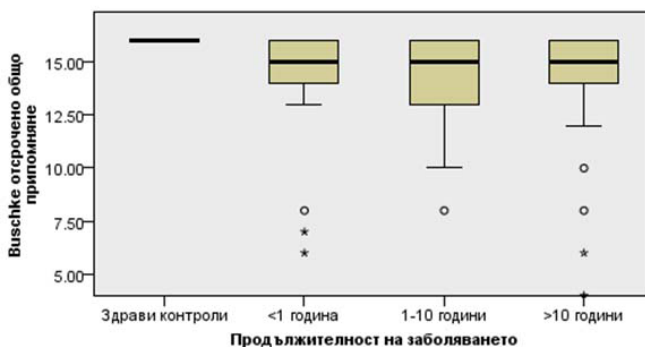
Ил. 6. Сравнение на резултатите за разпознаване между здрави контроли и групи пациенти с различна продължителност на заболяването

Медианните стойности за отсрочено свободно припомняне (Ил. 7) са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 39.858$, $p < 0.001$. Post hoc анализът разкрива статистически значими разлики в резултатите за отсрочено свободно припомняне между здравите контроли (13.00) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (9.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (9.00) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи.



Ил. 7. Сравнение на резултатите за отсрочено свободно припомняне между здрави контроли и групи пациенти с различна продължителност на заболяването

Разпределенията на резултатите за отсрочено общо припомняне (Ил. 8) са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 36.927$, $p < 0.001$. Стойностите са средни рангове. Post hoc анализът разкрива статистически значими разлики в резултатите за отсрочено общо припомняне между здравите контроли (99.50) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (60.92) ($p = 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (53.42) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (56.18) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи.



Ил. 8. Сравнение на резултатите за отсрочено общо припомняне между здрави контроли и групи пациенти с различна продължителност на заболяването

Като обобщение на резултатите в Ил. 9 са представени показателите, които се различават статистически значимо между групите, като в червено са оцветени показателите, при които се наблюдава статистически значима разлика между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >1 година, но не и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването <1 година:



Ил. 9. Представяне на показателите, които се различават статистически значимо между групите, като в червено са оцветени показателите, при които се наблюдава статистически значима разлика между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването > 1 година, но не и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването < 1 година

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от текущото изследване с използване на теста FCSRT (тест на Buschke) представят, от една страна, типичната за увреди на бялото вещество констелация от нарушено свободно припомняне при запазено разпознаване при пациентите с продължителност на заболяването <1 година (липса на статистически значима разлика със здрави контроли при разпознаване и наличие на такава при свободно припомняне при първи опит), но от друга, представят и разлика в общото припомняне (т. е. включително и след семантично подсказване) още при групата пациенти с продължителност на заболяването <1 година, включително при отсрочено (отдалечено) припомняне. Този факт е дискутиран и в предишни изследвания, в които се обсъжда алтернативната идея за увреди в декларативната памет при множествена склероза не само поради трудности в извличането на информация, но и в усвояването ѝ [5]. Този тип увреда на паметовите процеси доказано корелира с обема на хипокампаалните структури при пациенти с множествена склероза, включително в ранните стадии на заболяването [10]. Beatty et al. прилагат теста върху 99 пациенти с множествена склероза и върху 32 здрави контроли и описват хетерогенно увреждане на паметовите процеси, в който само двама пациенти демонстрират чист дефицит в извличането, докато 22% от пациентите се представят с дефицит и в кодирането на информация [2]. Възможно е да страдат и двата процеса предвид сложната, зависима от продължителността на заболяването, а вероятно и до известна степен индивидуална при всеки пациент, невропатология при множествената склероза. Във всички случаи при групите с продължителност на заболяването между 1 и 10 години и >10 години се заличава известната специфичност на паметовия дефицит при групата с продължителност на заболяването <1 година и страдат всички паметови процеси с ниски резултати при всички показатели, вклю-

чително разпознаване и непосредствено припомняне, което вероятно е резултат от напредването на невродегенеративния процес и мозъчната атрофия с обхващане на сивото вещество и мозъчни структури, включително хипокампаалните, които обикновено се засягат при класическите деменции. В текущото проучване броят интрузии не показва статистически значима разлика между групите пациенти с различна продължителност на заболяването.

В заключение и като обобщение на всички резултати е редно да се подчертае, на първо място, ранната когнитивна увреда при пациенти с множествена склероза. Макар в повечето случаи тя да не е клинично значима при поставяне на диагнозата и в изследвания в текущото проучване и в период от 1 година след това, насоченото невропсихологично изследване закономерно установява тази увреда. Смята се, че тя е директен резултат дори от най-ранните патофизиологични механизми на заболяването и съответно обикновено придружава, макар и понякога субклинично, останалите симптоми дори преди осъществяването на първото образно изследване и поставянето на диагнозата [14]. На второ място следва да се обърне внимание на характерния профил на паметовите нарушения при заболяването. През първите години, когато водещ е невровъзпалителният компонент, водещи са предимно нарушенията в извличането на информация, които обикновено се свързват с феномена на дисконекция и прекъсване предимно на уязвимите връзки на челния дял. С напредване на заболяването, когато невродегенеративният компонент е водещ, този специфичен профил „се размива“ и в късните стадии на болестта се наблюдава универсална увреда на всички показатели. Въпреки това следва да се подчертае паралелността на развитие на двата процеса във всички стадии на заболяването, за което свидетелстват както неспецифичното за заболяванията на бялото вещество нарушено общо припомняне в групата с продължителност на заболяването <1 година, така и прогрес-

сивно влошаващите се резултати на всички показатели с напредване на заболяването. Тези данни насочват към мисълта, че поради специфичната си патофизиология е възможно множествената склероза да притежава уникални невропсихологични характеристики, които я разграничават не само от коровите деменции, но и до голяма степен от подкоровите такива.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Barredo, J., Öztekin, I., Badre, D. Ventral fronto-temporal pathway supporting cognitive control of episodic memory retrieval. *Cerebral Cortex*, 2015, 25, 1004-1019.
2. Beatty, W., Wilbanks, S., Blanco, C. et al. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1996, 18 (1), 56-62.
3. Buschke, H. Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 1984, 6 (4), 433-440.
4. Chiaravalloti, N., DeLuca, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 2008, 7, 1139-1151.
5. DeLuca, J., Gaudino, E., Diamond, B. et al. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1998, 20, 376-390.
6. Kurtzke, J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, 1983, 11, 1444-1452.
7. Laule, C., Kozlowski, P., Leung, E. et al. Myelin water imaging of multiple sclerosis at 7T: correlations with histopathology. *Neuroimage*, 2008, 40, 1575-1580.
8. Markowitsch, H. Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research Reviews*, 1995, 21, 117-127.
9. Müller, S., Saur, R., Greve, B. et al. Similar autobiographical memory impairment in long-term secondary progressive multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 19(2), 225-232.
10. Pardini, M., Bergamino, M., Bommarito, G. et al. Structural correlates of subjective and objective memory performance in multiple sclerosis. *Hippocampus*, 2014, 24 (4), 436-445.
11. Rao, S., Grafman, J., DiGiulio, D. et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, 1993, 7, 364-374.
12. Rao, S., Hammeke, T., McQuillen, M. et al. Memory disturbance in chronic-progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 1984, 41, 625-631.
13. Saenz, A., Bakchine, S., Jonin, P. et al. Multiple sclerosis and verbal episodic memory: critical review of cognitive processes and their assessment. *Revue Neurologique*, 2015, 171(8-9), 624-645.
14. Sinay, V., Perez Akly, M., Zanga, G. et al. School performance as a marker of cognitive decline prior to diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21 (7), 945-952.
15. Zakzanis, K. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2000, 15 (2), 115-136.

СЛУЧАЙ НА ПРИДОБИТО НАРУШЕНИЕ НА ЧЕТЕНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТ СЛЕД МОЗЪЧНИ ИНФАРКТИ: ЧИСТА АЛЕКСИЯ ИЛИ ДЪЛБОКА АЛЕКСИЯ? ACQUIRED READING DISORDER IN PATIENT WITH CEREBRAL INFARCTIONS: PURE OR DEEP ALEXIA – A CASE STUDY

**Катя Стоянова¹, Армина Джанян^{2,3},
Маргарита Райчева¹, Иво Попиванов²,
Шима Мехрабиан¹, Лъчезар Трайков¹**

1 Медицински университет, София, Клиника по нервни болести, Университетска многопрофилна болница за активно лечение „Александровска“, София

2 Департамент по когнитивна наука, Нов Български Университет, София

3 Научно-изследователска лаборатория за Когнитивни изследвания на езика, Томски Държавен Университет, Томск, Русия

*Адрес за кореспонденция:
e-mail: katya_smilets@yahoo.com*

**Katya Stoyanova¹, Armina Janyan^{2,3},
Margarita Raycheva¹, Ivo Popivanov²,
Shima Mehrabian¹, Latchezar Traykov¹**

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

2. Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia

3. Laboratory for Scientific Studies of Language, Tomsk State University, Tomsk, Russia

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

РЕЗЮМЕ

Представяме невропсихологичен анализ на придобито нарушение на четенето при пациент със състояние след исхемични инфаркти в басейните на лява средна мозъчна артерия и на дясна задна мозъчна артерия.

Пациентът е 48 годишен мъж, с доплерсонаграфски и КТ ангиографски данни за тромбоза на дясна вътрешна сънна артерия, както и КТ/МРТ данни за исхемични лезии в ляво фронтално и окципитално и вдясно окципитално. Неврологичното и невропсихологично изследване установяват долна квадрантопия в ляво и по-обширна долна квадрантопия вдясно, транскортикална сензорна афазия с аномия, семантичен дефицит, алексия без аграфия, акалкулния.

Проследяването на четенето един месец и четири месеца след началото на заболяването показва забавено и дезавтоматизирано четене с използване на побуквена стратегия и с различен тип паралексии.

Насочено тестване четенето на текстове и на думи с различни характеристики: абстрактни и конкретни думи с регулирани честотност и дължина; не-думи; думи-прототипи на не-думите; функционални думи и съдържателни думи, които са орфографично и фонологично близки на функционалните думи; къси – дву- и трибуквени думи, и дълги – пет-шестбуквени.

Анализирахме успеваемостта, вида и количеството на грешките, стратегиите на четене (изцяло/побуквено). Установи се, че най-трудно чете не-думи, последвани от затвореният клас функционални думи (предлози, съюзи, местоимения), след тях са глаголите, най-добре чете съществителни. Дъл-

SUMMARY

This study presents a neuropsychological analysis of a 48-year old Bulgarian male patient with acquired reading impairment after ischemic strokes in Left Middle Cerebral Artery (MCA) and Right Posterior Cerebral Artery (PCA). According to the Doppler and angiographic tests, the patient had right Internal Carotid Artery (ICA) thrombosis. Additionally, there was tomographic and Magnetic Resonance (MR)-evidence for ischemic lesions in left frontal and bilateral occipital areas. Neurological and neuropsychological examination found lower quadrantanopsia bilaterally (but larger on the right side), transcortical sensory aphasia with anomia, semantic deficit, alexia without agraphia, and acalculia.

Reading tests one month and four months post stroke showed that the patient was reading slowly and non-automatically, using a letter-by-letter strategy. There were various types of paralexias.

Formal reading tests included several word classes: abstract vs. concrete (controlled for frequency and length); words vs. non-words; functional words vs. meaningful words (orthographically and phonologically similar); short 2- and 3-letter words vs. long 5- and 6-letter words.

We analyzed the reading performance and especially the number of errors and error types, as well as the reading strategies (e.g. reading as a whole or letter-by-letter). It was found that the most non-words are read with most difficulties, followed by closed class functional words (prepositions, conjunctions, and pronouns), verbs, and nouns (which were the easiest). On the other hand, word length and concreteness did not affect reading performance. These results provide evidence for mixture between two alexia types: periph-

жината, както и конкретност/абстрактност на думите, не влияят върху успеваемостта. Резултатите разкриват необичайно смесване на признаци на два типа алексия: на периферен тип – класическата чиста алексия без аграфия с побуквено четене, и на централен тип алексия, каквато е дълбоката алексия. Дискутираме резултатите във връзка с: първо, взаимодействието на езиковия дефицит в устната и писмената модалности; второ, други случаи с придобита алексия, особено при т. нар. „прозрачни“ езици, какъвто е българският (transparent languages); трето, съвременните интерпретации на побуквеното четене като стратегия, която прикрива различни функционални дефицити; четвърто, моделът за алексии като степени в единен континуум [5].

Ключови думи: придобити нарушения на четенето след мозъчен инфаркт, алексия без аграфия, дълбока алексия

ВЪВЕДЕНИЕ

Чистата алексия, наричана още алексия без аграфия (АА), или побуквено четене, е периферен тип придобито нарушение на четенето, описана през 1892г. от Dejerine. При АА преморбидно грамотни пациенти четат с абнормно дълго време и побуквено отделни думи. Този дефицит се свързва типично с постериорни лезии на доминантната хемисфера (окципитални лезии вляво), понякога, но не винаги и с лезии в бялото вещество на проводните пътища между двете хемисфери, като спленума на корпус калозум [6]. Невроизобразяването с данни за лезия във вентралните темпоро-окципитални области (vOT) в лявата хемисфера се приема за необходимо за поставяне на диагнозата чиста алексия в последните години [6].

Поведенческите характеристики на АА са:

- забавено и с усилие четене на отделни думи и текст;
- ефект на дължината на думите – пропорционално увеличаване на трудностите и грешките с увеличаване дължината (броя на буквите) на думата;
- побуквеното четене – серийна идентификация на буквите;
- принципно съхранено писане (самостоятелно и под диктовка), като паци-

eral and central. Peripheral alexia is the classical alexia without agraphia, in which the visual-orthographic analysis is impaired and the semantic reading route is not used. On the other hand, the central alexia – deep alexia, is characterized with impairments on higher levels than visual-orthographic analysis.

The case is of high interest to clinicians and neuropsychologists because of several reasons. First, it shows how the oral and written modalities interact with respect to the deficit. Second, it could be compared to other cases with acquired alexia in transparent language (such as Bulgarian). Third, it fits the contemporary interpretations of letter-by-letter reading as a strategy for concealing functional deficits. Finally, it could be used as a validation of the model of alexias as a single continuum [5].

Key words: acquired reading disorder, alexia without agraphia, deep alexia

ентите се затрудняват да прочетат написаното от самите тях;

- съхранена способност за звуков анализ и синтез на думите.

За 40 г. са докладвани над 120 случая на пациенти с АА [10], многобройни са интерпретациите при липса на единна обяснителна теория за механизма на нарушението. Все още далеч от консенсусно решение са ключови въпроси относно природата на дефицита, като например въпросът за хомогенността на синдрома на АА [19].

ЦЕЛ

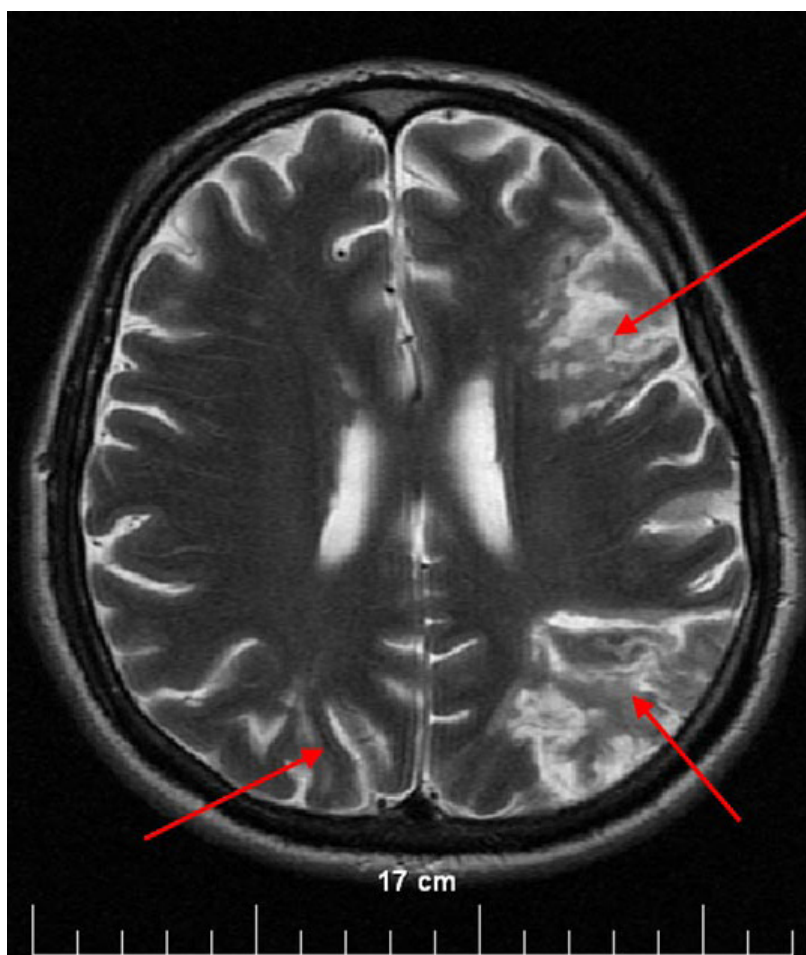
Представяме невропсихологичен анализ на пациент с придобита алексия след мозъчен инфаркт в басейните на лява средна мозъчна артерия (БЛСМА) и на дясна задна мозъчна артерия (БДЗМА), при тромбоза на дясна вътрешна сънна артерия (BCA). Случаят представлява интерес поради мозайката от симптоми: типичните за периферния тип дефицит АА забавено и побуквено четене, докато други, като влиянието на лексико-граматичните характеристики на думите върху нарушеното четене, са присъщи на централния тип придобита алексия – дълбока алексия.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ЦР е мъж на 48 г., десняк с висше образование с общо 19 г. обучение, с матерен български език и отлично владение на английски, немски и руски език. Преди 10 г. преживял миокарден инфаркт с ангиопластика. Началото на заболяването е, когато в рамките на няколко дни пациентът забелязал затруднения до невъзможност да чете, трудно намирал думи, започнал да използва заобиколни описания на липсващите думи, при писане не можел да следва редовете, недобре разбирал отправената към него реч. С компютърна томография (КТ) на главен мозък е диагностициран исхемичен мозъчен инсулт в БЛСМА. В допълнение, чрез доплерсонаграфия и със КТ ангиография, се установила тромбоза на дясна ВСА. Неврологичното изследване в началото на заболяването показва дясна хомонимна хемиянопия, която два месеца по-късно преминава в долна квадрантопия в ляво и по-обширна долна квадрантопия вдясно; езиковите нарушения са водещи и са по типа на транскортикална сензорна афазия с аномия, АА, акалкулия.

Магнитнорезонансната томография (МРТ) два месеца след началото на заболяването показва исхемични лезии в ляво фронтално и окципитално и вдясно окципитално (Ил. 1).

Невропсихологичното изследване един месец след началото на заболяването установява транскортикална сензорна афазия с аномия, АА с използване на побуквена стратегия при четене, аномия за цифри, акалкулия. Липсват данни за хеминеглект (при Line-cancellation task и Line bisection task, както и в задача за прерисуване на сложна фигура).



Ил. 1. МРТ на пациента ЦР, данни за лезии в ляво окципитално и ляво фронтално, вдясно окципитално

БАЗИСНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЕЗИКОВИТЕ ФУНКЦИИ

Самостоятелната реч е плавна, граматично структурирана и артикулаторно коректна, с характеристиките на аномичен тип „празна реч“: търси думи, използва предимно общи фрази, редуцирани са специфицираните думи – названия, наблюдават се отделни семантични парафазии; има прояви на параграматизъм (несъгласуваност по род) както и прагматични нарушения при съгласуване между местоимение и референт.

Повтарянето е съхранено; съхранена е способността да прави звуков анализ (спелване) и синтез на думите; при повтаряне на дълги и граматично сложни изречения изпуска части от тях.

Езикова рецепция: ЦР демонстрира много добро разбиране на битово ниво, както и за отделни думи и двустепенни

и тристепенни инструкции, с прояви на отчуждаване от смисъла на думите при посочване на три и повече предмета. Тестуването на разбирането показва умерено изразен дефицит в активно обратно развитие. Token Test (кратка версия на [18]): от 55/80 с едномесечна давност

до 64/80 при тестуването четири месеца след началото на заболяването. Изследването на езиковата рецепция е представено в **Таблица 1**. Изследванията на назоваването и на семантичните процеси са съответно представени в **Таблица 2** и **Таблица 3**.

Таблица 1. Езикова рецепция

Тестове за разбиране	Задача	Резултати	Оценка
BDAE [1]	1. Субтест за разпознаване Посочване на назован обект (изображения на предмети, геометрични фигури, букви, действия, цифри, цветове).	70 /72	Съхранено
	2. Разпознаване части на тялото. Посочва части на тялото.	20/20	Съхранено
	3. Разбиране на сложни отношения. Потвърждава/отхвърля твърдения.	10/12	Нарушено в лека степен
2. Token Test [18]	Изпълнява инструкции с нарастваща сложност с фигури.	55/80 - май 64/80 - август	Умерено изразен дефицит
3. Kempler Test за оценка на граматичното разбиране	Посочва картина сред две сходни по чуто изречение (<i>Кучето е преследвано от котката</i>)	21/24 юни 23/24 август	Умерен дефицит Лек дефицит
4. Разбиране на въпроси	Отговаря с „да“ и „не“ на въпроси за енциклопедично знание, функционални/сетивни характеристики на обекти, сложни отношения между обекти	78/80	Лек дефицит

Таблица 2. Назоваване

Тестове назоваване	Задача	Резултати	Коментар	Оценка
BDAE [1]	Назовава изображения на предмети, действия, геометрични фигури, цветове, цифри, букви, части на тялото	61/114	Семантично търсене- изброяване; семантична замяна, последваща самокорекция („бял, не червен“)	Умерено изразен дефицит
Назоваване изображения, подбрани от [17]	Назовава 60 контурни черно-бели изображения на обекти, 30 одушевени и 30 неодушевени. При забавяне над 15 секунди получава подсказка – първа фонема, първа сричка.	25%	15 успешни непосредствени самостоятелни отговора; 7 успешни след фонемна подсказка на първи звук/първа сричка; поведение на семантично търсене с изброяване на думи-членове от категорията	Нарушено в тежка към умерена степен

Назоваване по описание	Да назовава обекти по описание на техните функции/ характеристики, или по енциклопедичното знание за тях	8/20	Семантично из-брояване, фонемната под-сказка може да подбуди фонологично сходни други думи („истина“ <i>вм. история</i>)	Нарушено в тежка степен
------------------------	--	------	---	-------------------------

Таблица 3. Изследване на семантични процеси

Функции/тестове	Задача	Резултати	Оценка
1. Дискриминация (картини)	Посочва обект по чута дума сред три изображения от една семантична категория	19/20	Лек дефицит
2. Тест за функционални асоциации (картини)	Открива функционална зависимост между два обекта сред три картини	14/18	Дефицит в умерена степен
3. Тест синоними (думи)	Посочва синоним на дадена дума сред три написани думи (абстрактни)	20/20	Норма
4. Тест „Излишна дума“ (думи)	Осочва несъответна семантично дума сред пет (сгрешената дума е фонологично и ортографично сходна на под-ходящата дума)	20/20	Норма

Писане

Самостоятелното и под диктовка писане е коректно, първоначално със забележими трудности от зрително-пространствен характер – едър почерк, с наклон надолу и изместено в лявата част на листа, при невъзможност да следва редовете. Постепенно размерът и видът на буквите се нормализира и намалява неспазването на редовете. ЦР се затруднява да прочете написаните от самия него параграфи и текст с характерните забавеност, паралексии и с побуквена компенсаторна стратегия.

Четенето на текст е достъпно на глас, изключително забавено, с усилия, с увеличена латентност преди опити да озвучи думите, често е недостъпно непосредственото им прочитане изцяло и пациентът прибягва до побуквена стратегия – търси и изброява първите букви, обединява ги във фрагменти и довършва думата. Средната успеваемост на четене при различни текстове е 81%, изчислена като процент на коректно прочетените думи независимо от забавянето и предварителните побу-

квени опити. Показателна за нарушеното четене е скоростта: общо 230 сек. за текст от 5 изречения, състоящ се от 57 думи; 450 сек. за текст от 10 изречения, състоящ се от 82 думи, или около 4,75 сек. средна скорост за дума.

Четене на отделни думи (Таблица 4 и Таблица 5)

Четенето на отделни думи е по-достъпно от четенето на текст. Средната успеваемост от четенето на различни групи думи е 84% (в хода на два месеца след инсулта между 67% до 100% в различни групи думи). Затрудненията не са предизвикани от хемипаретични проблеми, т. к. не се забелязва тенденция край или началото на думите да са по-уязвими. Друг аргумент е и набелязваният граматичен ефект върху успеваемостта с най-изразена уязвимост за функционалните думи. Чете успешно съществителни, с известни трудности прилагателни и с по-големи затруднения глаголи, най-трудно е четенето на затворен клас думи (функционални думи – предлози, съюзи, местоимения, спомагателни глаголи, числителни), при което прибягва до побуквена стратегия.

Таблица 4. Четене

Тестове	Задача	Резултати	Коментар	Оценка
1. Четене на азбуката	Чете на глас автоматизирано азбуката	30/30		Съхранено
2. Четене на отделни букви	Да озвучи отделни букви	47/60	Търси – заменя и изброява букви, за да достигне до правилната	Аномия за букви
3. Дискриминация на букви	Посочване на буква по чут звук сред четири възможности	26/28	„Ш“ вм. „Ч“ „З“ вм. „Ж“	Лек дефицит
4. Посочване на дума	Да посочва коя дума чува сред четири	12/14	„кей“ вм. <i>пей</i> ; „дух“ вм. <i>духа</i>	Лек дефицит
5. Посочване на дума	Да посочва дума сред четири по семантични и лексикални характеристики	16/16		Съхранено
6. Синтез на думи по чути звукове	Да каже дума по зададени отделни звукове	23/25	„Стоян“ вм. <i>сто</i> „пиша“ вм. <i>пише</i>	Лек дефицит
7. Синтез на думи по чути срички	Да синтезира зададените срички в дума	30/30		Съхранено
8. Визуално откриване на думи	Откриване на думи сред буквени серии	0/10		Недостъпна задача

Таблица 5. Резултати от четенето на списък от 100 отделни думи

Характеристики	Брой	Правилни незабавни отговори	Правилни отговори %	Грешки - замени	Брой побуквено четене
Дължина: Къси 3-4-буквени	54	41	75,9%	9	4
Дълги 5-8-буквени	46	38	82,6%	3	5
Съдържателни думи:	91	76	83,5%	8	7
Глаголи	19	10	52,6%	4	5
Съществителни	73	69	94,5%	2	2
Прилагателни	8	6	75%	2	0
Функционални думи	9	3	33,3%	4	2
Общо	100	79	79%	12	9

Видове грешки

Преобладаващият тип грешки при четене са замените на функционални думи („се“ вм. „му“; „нещо“ вм. „който“), визуалните грешки („съвети“ вм. „свети“; „рана“ вм. „рана“), деривационните грешки с промяна в морфологията на думата („вечерта“ вм. „вечерята“; „опекла“ вм. „изпекла“), по-рядко семантични замени при

съдържателни думи („старата“ вм. „бабата“). При затруднено непосредствено озвучаване на думата изброява буквите до пълния или почти пълния звуков състав, без да е улеснен от по-кратките думи („у, л, и, ц – улица“, но и „н, е – не“).

Паралексиите са предимно деривационни и визуални (*влак* – „валяк“; *стъпва* – „спъва“; *вид* – „див“); липсват семантични паралексии при съдържателните думи, с известна уговорка поради визуалното и

граматично сходство като такава може да определим *нов* – „жив“. При функционалните думи една паралексия е с характера на далечна визуално и фонологично *има* – „нея“, останалите са визуално-фонологични *мой* – моя; *нима* – „нива“. Затрудненията компенсират предимно с побуквено четене (9 пъти), като достига до стимулната дума и по-рядко (5 пъти) с търсене – изрежда цели думи.

ДИСКУСИЯ 1

В обобщение, нарушеното четене на ЦР се характеризира със забавеност и дезавтоматизираност, грешки в по-голяма степен при параграфи и текстове, както и при отделни думи. Липсва дължинен ефект, не чете по-добре късите от дългите думи. Има ясно изразен граматичен ефект: най-уязвими са функционалните думи (предлози, съюзи, местоимения), последвани от глаголите, при които трудно чете представките и окончанията (т. е. граматичните морфеми), следват прилагателните, най-съхранено е четенето на съществителните. Преобладават визуално-фонологичните и деривационните типове паралексии; при тестването един месец след инсульта има и паралексии с отдалечаване от звуковия състав на думата по типа на семантични паралексии, които почти изчезват при последващи изследвания на четене на съдържателни думи; паралексиите при функционалните думи – замени без визуално и / или фонологично сходство, се задържат и на по-късните етапи.

Наред с прочитането изцяло на думи използва стратегия на побуквено четене, която е до голяма степен успешна, но е и често затруднена, вероятно поради аномията за букви или трудната селекция на правилната фонема.

Нарушеното четене не е изолиран симптом, а е в контекста на афазия от типа на транскортикална сензорна и при наличие на аномия. Установява се и семантичен дефицит особено за семантични операции (например за функционално асоцииране) за картини, при отлично разбиране и опериране със значенията на абстрактни написани думи.

Самостоятелното и писането под диктовка са съхранени. Принципно съхраненото писане, дефектното прочитане на самостоятелно и под диктовка, написаното от самия него, използването на побуквена стратегия при четене са диагностичните критерии за чиста алексия (pure alexia) или алексия без аграфия (AA, alexia without agraphia), наричана още побуквено (letter-by-letter reading) – нозология, въведена от Dejerine през 1892 г. в зората на изучаване на придобитите нарушения на четенето. Основен признак на AA е дължинният ефект, или пропорционалното увеличаване на трудностите и грешките с увеличаване дължината (броя на буквите). Не се очаква влияние върху четенето на фактори от по-високи – лексикално-граматични и семантични нива на думите [12, 15]. AA с побуквено четене се обяснява с нарушени ниски нива на обработка на написаните думи, или дефицит на визуално-ортографичния анализ, и бива отнасяна към периферен тип алексии (дислексии), при които няма влияние на лингвистичните характеристики на материала (граматичен клас на думите, думи-не-думи, представност, конкретност и под.). Установеният ефект на частите на речта, с най-тежко засягане на четенето на функционални думи, последвани от глаголи, прилагателни и най-съхранено четене на съществителни, ориентира нарушението на четенето на ЦР към централен тип алексия и най-вече към т. нар. дълбока алексия (ДА). ДА се обяснява с невъзможността – затруднеността на използване на фонологичния път на четене, при използване на предимно лексикален път [4, 13]. При ЦР има и други признаци на ДА освен ефектът на частите на речта: визуалните и деривационните паралексии, но се наблюдават и нетипични за ДА признаци – малкият дял / липсващите семантични паралексии, които обаче имаха място в първия месец след заболяването.

Съчетаването на белези на централен тип алексия – ДА и на периферен тип алексия – чиста алексия, мотивират последващите изследвания. Целта им е да се провери:

(1) Как чете не-думи, т. к. нарушеното

четене на не-думи е ключов признак за ДА (също за фонологичната алексия, друг вид централна алексия)?

(2) Влиянието на представността на думите върху четенето на ЦР. Нарушеното четене на нископредставни/абстрактни думи в сравнение с достъпно четене на конкретни/високопредставни думи е основен признак на ДА.

(3) Дали затрудненото четене с побуквена стратегия на функционални думи, които са преобладаващо къси (съюзи, предлози, спомагателни глаголи, местоимения) е заради влиянието единствено на граматичната категория, или и къси 2-3 буквени съдържателни думи, ще затруднят пациента?

(4) Съдържателни думи, които са фонологично сходни с функционалните думи (напр. защита – защото), ще предизвикат ли затруднено четене с побуквена стратегия? Или кой фактор влияе върху нарушеното четене: фонологията на думата срещу категорията на думата (затвореният клас функционални думи ли предизвиква затрудненото четене)?

ДОПЪЛНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЧЕТЕНЕ НА ОТДЕЛНИ ДУМИ И НА НЕ-ДУМИ

Сравнихме четенето на думи с различни характеристики:

(1) 32 думи-прототипи на 32 не-думи; (2) 52 думи, от които 26 абстрактни и 26 конкретни, съответни по честотност и дължина; (3) 32 „къси“ съдържателни (дву- и трибуквени думи); (4) 32 функционални думи и 32 съдържателни думи, които са ортографично и фонологично сходни на функционалните.

Анализирахме успеваемостта, количеството и вида на грешките, използваните стратегии и ефективността им, резултатите са представени в Табл. № 6.

(1) Четенето на 32 не-думи и 32 думи-прототипи на не-думите (*чанър* – *чадър*) изследвахме два пъти, съответно 4 и 5 месеца след инсулта. При първото тестуване се установи статистически значима разлика с $\chi^2 = 18,62$, $p=0$; успешно чете 44% – 14 от не-думите и 94% – 30 от

думите. При четенето на не-думи 11 пъти греши, като ги лексикализира (напр. *сапнун* – „сапун“; *гленка* – „гледка“; *бласт* – „обла“; *котфа* – „кофа“), като само веднъж се самокоригира (за *кес* – „кекс, к, е, с кес“).

При не-думите използва 18 пъти (56%) побуквена стратегия, като 13 пъти (72%) тя е неуспешна; успешно и изцяло прочита 8 не-думи.

При второто тестуване един месец по-късно успеваемостта за четене на не-думи се подобрява на 78% (25 успешни) при същата успеваемост – 94% за думите-прототипи на не-думите. Съответно $\chi^2 = 3,23$ с $p = 0,072$ – незначимо различие. Намаляват грешките на лексикализация от 11 при първото тестуване на 3 („баласт“, „кофта“ – *блуза*, рус., „ливан“). Прави впечатление увеличеният дял на ефективна побуквена стратегия при четене на не-думи: 24 пъти (75%) чете побуквено, от тях успешни са 20 стимула (62%); 7 пъти (21%) стратегията на четене е изцяло, от тях 5 (15%) опита са успешни. За думите-прототипи на не-думите използва стратегия да чете изцяло.

(2) Установи се висока успеваемост при четене на 26 конкретни думи и 26 абстрактни думи, подбрани със сходна честотност и дължина (5-6 буквени): 100% успеваемост за абстрактните думи и 92% (24) за конкретните. С побуквена стратегия чете успешно в три случая (*улица*, *страст*, *здраве*). Два пъти греши при конкретните думи като персеверира предишна дума „къща“ – при *чадър* и при *камък*.

(3) Висока успеваемост 31 думи (97%) при четене на списък от 32 къси съдържателни думи (2 и 3 букви). Чете с побуквена стратегия 2 пъти, като единият път е неуспешен; чете непосредствено лъв като „лев“ с последваща самокорекция.

(4) Четене на 32 функционални думи и 32 фонологично/ортографично сходни на функционалните (например *ощетен* – *още*; *имот* – *им*; *който* – *койот*), които са с различна дължина (от 3-8 букви). Установи се сходна успеваемост за двата списъка – 84% (27 думи) за функционалните и 81% (26 думи) за съдържателните. Четенето на функционалните обаче е затрудне-

но, с многократни опити и побуквено при повече от половината успешно постигнати думи (14 пъти). Подбуждат се паралексии с последваща корекция или с побуквено търсене и достигане до правилната дума (*нея* – „нещо, нея“; *срещу* – „още, с, срещу“; *всеки* – „пред, в, всеки“; *тях* – „със, тях“; *над* – „под, над“). Ако оценим само непосредствените коректни отговори, то успеваемостта за функционални думи е

40% (13 непосредствени коректни отговора). При съдържателните успеваемостта е 81%. Допуска общо 6 грешки, от които 3 паралексии са далечни фонологично и ортографично (*нощ* – „мъж“; *задан* – „късен“; *върх* – „срещу“) и 2 деривационни грешки (обича – „обичам“; *биха* – „бих“), една визуална грешка (*свети* – „съвети“).

Таблица 6. Резултати от четенето на отделни думи

Видове думи	Брой думи	Правилни отговори	Правилни отговори %
1. Не-думи (<i>чанър</i>)	32	14	44%*
2. Прототипи на не-думите (<i>чадър</i>)	32	30	94%*
3. Абстрактни (5-6 буквени)	26	26	100%
4. Конкретни (5-6 буквени)	26	24	92%
5. Къси съдържателни думи (2-3 буквени)	32	31	97%
6. Функционални думи (<i>защо-то</i>)	32	27 успешни/ 13 побуквено	84%/ 40%
7. Съдържателни, сходни фонологично на функционалните (<i>защита</i>)	32	26	81%

* статистически значима разлика с $\chi^2 = 18,62$, $p = 0$

Два пъти използва побуквена стратегия.

Изложените резултати потвърждават водещия дефицит за четене на функционални думи, които стават достъпни с побуквена стратегия и/или чрез търсене (изреждане) на думи. Същевременно четенето на съдържателните думи със сходна на функционалните фонология не постига ефект на „таван“, както можеше да се очаква, имайки предвид много доброто четене на списъка от конкретни и абстрактни думи (т. 2), четенето на прототипните на не-думите (т. 1), на късите съдържателни думи (т. 3) – между 91% и 100%. Вероятно фонологичният състав на избраните думи се среща по-често във функционални думи (напр. *върх* е с пониска честотност от *върху*), което повлиява грешките: *върх* – „срещу“ или грешката е каквато можеше да се очаква, ако стимулът

беше *върху*). Още веднъж се потвърждава уязвимостта на функционалните думи в четенето на ЦР. Функционалните думи, както е известно, са абстрактни, нископредставни, нямат собствено значение извън изречението и са с висока честотност.

ДИСКУСИЯ 2

При ЦР се установи съчетание на признаци и на периферен – алексия без аграфия с побуквено четене, и на централен тип алексия. Този сложен феномен предполага многостранна интерпретация. Ползотворни са разнообразни посоки на обсъждане на резултатите от изследванията, сред които:

(а) Хипотезата за четенето при пациенти с дълбока алексия чрез дяснохемисферални механизми [4]; с дяснохемисфе-

риални механизми на четене се обяснява и влиянието на лексикални и семантични характеристики на думите при докладвани пациенти с АА [2]. ЦР използва дяснохемисфериални начини за цялостно прочитане на думите, които са успешни до голяма степен за съдържателните (отворен клас) думи със значение, но нямат ефективност при функционалните думи. Още повече че ЦР е билингва и умел четец на езици като английски, или е трениран да използва цялостното лексикално прочитане.

(б) Езиковата специфика на българския като „прозрачен“ език с преки графемно-фонемни съответствия: хипотезата за различни процедури на четене спрямо тези при английския и френския език в норма и различна симптоматика при причинено от мозъчно поражение нарушение на четенето; такава интерпретация се среща за испански [7] и за италиански пациенти [15]. Вероятно четците на „прозрачни“ (transparent) езици имат допълнително предимство в ползването на графемно-фонемен пряк път на четене.

(в) Общност на дефицитите за устната и писмената модалности: аналогично на установената умерена аномия в устната модалност с поведение на семантично търсене при ЦР се наблюдават и изреждане на думи-отговори при четене.

(г) Данните, че пациентите с АА са хетерогенна група и разглеждането на побуквеното четене като стратегия, която прикрива различни, повече от един, подлежащи функционални дефицити [15, 19].

(д) Съвременните интерпретации на алексии като степени в единен континиум [5].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Александрова, Б., Терзиева, М., Търнев, И., Мавлов, М. Превод и адаптация на Тест на Гудглас и Каплан – Бостън, Протокол за изследване и диагноза на афазии. София, 1995 (Goodglass, H., Kaplan, E. Boston Diagnostic Aphasia Examination Booklet, 1983. Philadelphia: Lea & Febiger).
2. Behrmann, M., Plaut, D. C., Nelson, J. A literature review and new data supporting an interactive account of letter-by-letter reading. *Cognitive Neuropsychology*, 1998, 15 (1-2), 7-51.
3. Coltheart, M. Deep dyslexia is right-hemisphere reading. *Brain and Language*, 2000, 71, 299-309.
4. Coltheart, M., Rastle, K., Perry, C., Langdon, R., Ziegler, J. DRC: a dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychological review*, 2001, 108(1), 204-256.
5. Crisp, J., Lambon Ralph, M. A. Unlocking the nature of the phonological – deep dyslexia continuum: *The keys to reading aloud are in phonology and semantics. Journal of Cognitive Neuroscience*, 2006, 18(3), 348-362.
6. Damasio, A. R., Damasio, H. The anatomic basis of pure alexia. *Neurology*, 1983, 33(12), 1573-1573.
7. Davies, R., Cuetos, F. Acquired dyslexia in Spanish: A review and some observations on a new case of deep dyslexia. *Behavioural Neurology*, 2005, 16(2-3), 85-101.
8. Déjerine, J. Contribution à l'étude anatomopathologique et clinique des différents variétés de cécité verbale. *Mémoires de la Société de Biologie*, 4, 1892, 61-90.
9. Glosser, G., Friedman, R. B. The continuum of deep/phonological alexia. *Cortex*, 1990, 26(3), 343-359.
10. Leff, A. P., Crewes, H., Plant, G. T., Scott, S. K., Kennard, C., Wise, R. J. S. The functional anatomy of single-word reading in patients with hemianopic and pure alexia. *Brain*, 2001, 124(3), 510-521.
11. McClelland, J. L., Rumelhart, D. E. An interactive activation model of context effects in letter perception: I. An account of basic findings. *Psychological Review*, 1981, 88(5), 375-407.
12. Patterson, K., Kay, J. Letter-by-letter reading: Psychological descriptions of a neurological syndrome. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, 1982, 34, 411-441.
13. Plaut, D. C., Shallice, T. Deep Dyslexia: A Case Study of Connectionist Neuropsychology Technical Report CRG-TR-91-3, Connectionist Research Group Department of Computer Science University of Toronto. 1991.
14. Rosazza, C., Appollonio, I., Isella, V., Shallice, T. Qualitatively different forms of pure alexia. *Cognitive neuropsychology*, 2007, 24(4), 393-418.
15. Shallice, T., Rosazza, C. Patterns of peripheral paralexia: pure alexia and the forgotten visual dyslexia? *Cortex*, 2006, 42(6), 892-897.
16. Shallice, T., Saffran, E. Lexical processing in the absence of explicit word identification: evidence from a letter-by-letter reader. *Cognitive Neuropsychology*, 1986, 3(4), 429-458.
17. Snodgrass, J. G., Vanderwart, M. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of experimental psychology: Human learning and memory*, 1980, 6(2), 174-215.
18. Spreen, O., Benton, A. L. Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia: Manual of instructions (NCCEA). Victoria, BC: University of Victoria, 1969.
19. Starrfelt, R., Shallice, T. What's in a name? The characterization of pure alexia, *Cognitive Neuropsychology*. 2014, 31(5-6), 367-377.

ОЦЕНКА НА ВНИМАНИЕТО И ЕКЗЕКУТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ ASSESSMENT OF ATTENTION AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

**Мария Димитрова¹, Красимир
Генов¹, Ангел Павлов¹, Иван Стайков²,
Лъчезар Трайков³**

¹Клиника по нервни болести, Военномеди-
цинска академия, София

²Клиника по неврология, Аджибадем Сити
Клиник МБАЛ Токуда София

³Клиника по неврология, УМБАЛ "Александ-
ровска", Медицински университет София

Адрес за кореспонденция:
Клиника по нервни болести, Военно-
медицинска академия, София
бул. "Георги Софийски" № 3
тел. 02/9225679

**Maria Dimitrova¹, Krasimir Genov¹,
Angel Pavlov¹, Ivan Staikov², Latchezar
Traykov**

¹Clinic of neurological diseases, Military Medi-
cal Academy, Sofia

²Clinic of Neurology, Acibadem City Clinic
Tokuda Hospital Sofia

³Clinic of Neurology, UMHAT "Aleksandrovsk",
Medical University Sofia

Address for correspondence:
Clinic of neurological diseases,
Military Medical Academy, Sofia
phone: +3592/9225679

РЕЗЮМЕ

Въведение: Екзекутивни функции е обединя-
ващ термин за функции като планиране, работна
памет, задръжни процеси, пластичност, инициира-
не и мониториране на двигателния акт. Обструк-
тивната сънна апнея (ОСА) се характеризира с па-
узи на дишането и хипоксемия по време на съня,
наличие на дневна сънливост и промени в ког-
нитивните функции и настроението. Нарушения
на тестовите, оценяващи екзекутивни функции,
често се описват при проучванията с пациенти с
ОСА. Дефицит се открива в различни сфери на ек-
зекутивното функциониране като работна памет,
фонологична флуентност, когнитивна гъвкавост и
планиране.

Цел: Целта на настоящото проучване е да из-
следва екзекутивните функции на пациенти, диаг-
ностицирани с ОСА, както и да сравни чувствител-
ността на методиките, използвани в проучването.

Методи: На 53 пациенти (средна възраст
57±10,93) беше проведено подробно невропси-
хологично изследване. В проучването бяха вклю-
чени и 15 здрави доброволци. Всички участници
бяха изследвани с респираторна полиграфия. Не-
вропсихологични тестове, оценяващи екзекутив-
ното функциониране, бяха приложени на всички
участници в проучването.

Резултати: Анализът на резултатите от из-
следването показва, че е налице значима разлика
между двете групи по отношение на резултатите
от ISTVF, TMT- A, TMT-B. В групата на пациентите
с ОСА 33 участници показват резултат на MMSE
между 25 и 29 точки, като анализирането на греш-
ките показва нарушения в субтестовите за памет и
внимание.

SUMMARY

Introduction: Executive functions is a general
term for functions such as planning, working mem-
ory, inhibition, mental flexibility, as well as the initi-
ation and monitoring of action. Obstructive sleep
apnea (OSA) is characterized by disrupted breathing
and hypoxemia during sleep, daytime sleepiness and
changes in cognition and mood. Impairment on tests
of executive function is frequently reported in stud-
ies of individuals with untreated OSA. Deficits were
found on tests measuring different aspects of execu-
tive function including working memory, phonologi-
cal fluency, cognitive flexibility, and planning.

Objective: The objectives of the study are to in-
vestigate executive functions in patients diagnosed
with OSA as well as to compare the sensitivity of dif-
ferent diagnostic tests used in the study.

Methods: Fifty – three patients (mean age 57±
10,93) underwent detailed neuropsychological ex-
amination. A control group of 15 healthy volunteers
was also been assessed. All subjects of both groups
were examined with respiratory polygraph. A battery
of neuropsychological tests was administered to all
subjects in the study.

Results: The analysis of our data shows differ-
ence between both groups on ISTVF, TMT- A, TMT-B.
On MMSE test all healthy volunteers have 30 points,
but 33 subjects in patient's group have result between
25 and 29, the analysis of mistakes presents distur-
bance in subtests for memory and attention.

Conclusion: We conclude that patients with OSA
have impairment in several domains of executive
functioning.

Key words: obstructive sleep apnea, executive
functioning, attention, generation, mental shifting

Заклучение: Резултатите от проучването показват нарушение в различни домейни на екзекутивното функциониране, което потвърждава резултатите от някои предишни проучвания.

Ключови думи: обструктивна сънна апнея, екзекутивни функции, внимание, генериране, превключване

ВЪВЕДЕНИЕ

Обструктивната сънна апнея (ОСА) е клиничен синдром, който се характеризира с периодично намаляване (хипопнея) или спиране (апнея) на въздушния поток през носа/устата по време на сън. Тези епизоди обикновено са съпроводени от силно хъркане и хипоксемия и много типично биват прекъсвани от кратки събуждания, което в крайна сметка води до фрагментация на съня [16, 9].

Проведени са голям брой проучвания досега, в опит да се установи дали пациентите с ОСА имат нарушения в невропсихологичен аспект. Установен е дефицит в някои когнитивни сфери като внимание, памет, психомоторна скорост, екзекутивни функции, езикови функции [5, 9, 14]. В повечето изследвания най-честият симптом е изразената дневна сънливост [6, 9, 14]. Чувствителни тестове за доказване на дневна сънливост са Multiple Sleep Latency Test и Epworth Sleepiness Scale. Други симптоми с висока честота са умора [14], влошено качество на живот, затруднени социални контакти, намалена работна ефективност [6, 9, 14]. При пациентите с ОСА се установяват психопатологични промени като депресия и хипохондрия [14, 9, 19].

Понятието "екзекутивни функции" описва кръг от различни способности – основно за планиране на действията, тестване на хипотези, организиране и програмиране на действията, подвижност на мисленето и когнитивните схеми, формиране на понятия, концептуално мислене във вербален и невербален план, способност за организиране на поведението при изпълнение на конкретна задача чрез автоперцепция, задаване на стратегии за изпълнение и последователното им след-

ване, възможности за ползване на обратна връзка и корекция на плана и действията при необходимост [1]. При променящи се условия екзекутивните функции осигуряват нови, нерутинни отговори чрез селекция, организация, мониториране на поведенческите и двигателните програми. Тези функции представляват най-високото ниво на контрол в йерархията на когнитивните процеси [3].

В кръга на екзекутивните функции могат да се обособят някои групи по-точно свързани компоненти или аспекти:

- Планиране, задаване на стратегии, организиране, програмиране;
- Формиране на понятия, концептуално мислене във вербален и невербален план;
- Екзекутивен контрол – потискане на неподходящите психични процеси или тенденции на отговор/реакция, превключване между различни процеси и алтернативи, проверка за съответствие и използване на обратна връзка за корекция.

Понятието екзекутивни функции понякога се използва и в по-широк смисъл като екзекутивен контрол. Тогава се вписва в схемите и моделите на други основни психични процеси – вниманието и паметта [1, 2, 3]. Феномените свързани с вниманието могат да бъдат разделени на две главни групи. Първата група отговаря на т. нар. *vigilance* и се измерва с тестове, включващи измерване на времето, необходимо за обикновените реакции. Втората представлява селективното внимание, което има два аспекта – насочено и разпределено внимание. Насоченото внимание е отговорно за избора на един източник на информация и игнорирането на другите. Разпределеното внимание помага за успешната обработка на информацията, идваща от повече от един източник [3]. По-сложните аспекти на вниманието като обхват, разпределеност, превключване, поддържането му при наличие на разсейващи стимули, са пресечната точка с екзекутивните функции [1, 2].

Друга когнитивна сфера, в която присъства екзекутивен компонент, е работна-

та памет – при вербалната и невербалната компонента. Описват се поне три операции, които са по същество екзекутивен контрол:

1. Потискане на определени психични процеси;

2. Насочване и превключване на вниманието между различни процеси;

3. Кодирание, проверка за съответствие с текущата задача. Независимо от модела, в който се обсъжда, способността за осъществяване на екзекутивен контрол е фундаментална способност в смисъл, че съхранението ѝ е условие за реализиране на целенасочени дейности [1, 2].

Изследванията на пациенти с ОСА показват нарушения на вниманието: в устойчивостта на вниманието [8, 14], в разпределеността на вниманието [8, 9], в превключване на вниманието [9, 14]. Групите от пациенти в различните проучвания са разнородни по тежест на заболяването (лека, умерена, тежка ОСА). Като цяло пациентите с умерена и тежка ОСА показват по-тежък дефицит на вниманието.

При проучвания на вниманието при пациенти с ОСА Ferini-Strambi et al, 2003, използват Stroop Color Test и намират нарушения в устойчивост и разпределеност на вниманието [7]. В проучването на Mathieu et al, 2008, се използва Four-choice reaction time test и резултатите показват нарушения в устойчивостта на вниманието и вижланса, Engleman et al, 1994, и Mazza et al, 2005, също намират промени във вижланса, използвайки като диагностична методика Steer Clear Test [14, 19].

Изследването на екзекутивните функции при пациенти с ОСА показва значителна хетерогенност на нарушенията: по отношение на когнитивна гъвкавост, планиране, работна памет, анализ, синтез, организационни умения. В по-голяма част от проучванията се установява, че пациентите с тежка форма на ОСА са с по-тежко засегнати екзекутивни функции [10, 11, 12].

В проучванията на Aloia et al, 2003, Andreou, Agapitou, 2007, Ferini-Strambi et al, 2003, се използва verbal fluency test и се доказват промени в капа цитета за

изработване на стратегии [4, 5, 7, 19]. Bardwell et al, 2001, Engleman et al, 1994, Monasterio et al, 2001, използват като диагностична методика Trial Making Test B и намират нарушение в способността за концептуализация и превключване от една програма на друга, със същия диагностичен тест Mathieu et al, 2008, не намират патологични промени. В изследванията на Lim et al, 2007, и Torelli et al, 2011, със Stroop Test се установява нарушение в способността да се инхибират определени стимули [14, 17, 19].

МЕТОДИ

В проучването са включени 53 пациенти и 15 здрави доброволци. Всички участници в изследването бяха изследвани с респираторна полиграфия. Пациентите са изследвани с мониторираща система STARDUST II Respironics. Изчислен е AHI и е установена тежестта на заболяването.

Когнитивното оценяване включва:

- Mini Mental State Examination (MMSE) за оценка на общото когнитивно функциониране. Въведена от Folstein et al. през 1975 година. Изследва ориентация за време и място, работна памет, внимание, епизодична памет, езикови умения и конструктивен праксис. Максималният възможен резултат е 30 т.

- Trial Making Test A (TMT-A) – дава информация за психомоторна бързина и внимание; оценява времето за правилно свързване с черта на поредните цифри от 1 до 25, както и броя на допуснатите грешки.

- Trial Making Test B (TMT-B) – изследва превключването на вниманието и е с по-голямо екзекутивно натоварване, като се изследва бързината на превключването между различни мисловни схеми; задачата е пациентът да свързва с черта като редува поредни цифри и букви (напр. 1, А, 2, Б, 3, В и т. н).

- Stroop Color Test and Word Test (SCWT) е невропсихологичен тест, широко използван за оценка на възможността да се инхибират автоматизирани когнитивни отговори, които се появяват, докато се об-

работва първичният стимул ефект, известен като Stroop Effect; изпълнява се в три части: първата, в която на пациента се дава инструкцията да чете имената на цветовете, изписани с черно мастило (W), във втората част се казват цветовете на определени символи (C), а в третата част имената на цветовете са написани с друг цвят мастило, инструкцията е пациентът да чете не думата, а да казва цвета, с който е написана.

- Isaac's set test of verbal fluency (ISTVF) е тест за флуидност на речта, определя се способността за възпроизвеждането на поредица от думи в четири специфични семантични категории (животни, плодове, цветове и градове) за време (по 15 секунди за всяка категория), като тестът е със силно изразено натоварване относно екзекутивното функциониране (процесите на инициация, генериране, превключване), семантичната и работна памет.

Данните са обработени статистически с:

- Дескриптивен анализ – в таблици са представени средните, минималните и максималните стойности и стандартното отклонение при описание на някои характеристики на пациентите в изследваните групи.

- Т-критерий на Стюдент или Independent Samples T- test – за тестване на хипотеза за различие между две независими извадки, т. е. това е статистически метод, който определя дали има статистическо значимо различие между резултатите на две несвързани групи.

- Pearson Correlations е измерване на линейна корелация между две променливи X и Y, стойностите са между 1 и -1, където 1 е изцяло положителна линейна корелация, 0 – не се намира корелация, -1 показва наличие на изцяло негативна линейна корелация.

РЕЗУЛТАТИ

Пациентите, включени в изследването, са със средна възраст $57 \pm 10,93$. Превалира мъжкият пол – при 86,7%. Контролната група участници отговарят по възраст, пол, образователно ниво на пациентите. В профила на пациентите се откроява наличието на преобладаващ брой пациенти

със затлъстяване със среден индекс на телесната маса (BMI) $34,6 \pm 7,11$, а по отношение на коморбидността се установява наличие на висока заболяемост от артериална хипертония, захарен диабет и хиперлипидемия.

Пациентите бяха класифицирани в три групи според тежестта на заболяването: с лека ОСА (AHI между 5 и 15) – 10 пациенти, с умерена ОСА (AHI между 15 и 30) – 6 пациенти, с тежка ОСА (AHI > 30) – 37 пациенти. Други два показателя от изследването на дишането по време на сън бяха взети под внимание при анализа: кислородният десатурационен индекс (ODI – oxygen desaturation index) и минимална сатурация на кислород по време на изследването (Min Sat O₂). Нормални стойности на кислородната сатурация са между 95-100%, при стойности под 92% говорим за хипоксемия. Като цяло по-ниските нива на кислородна сатурация през нощта показват тенденция за наличие на нощна хипоксия, а нощната хипоксия се смята за причина за усложненията при ОСА.

Таблица 1. Сравнителен анализ на средните стойности и стандартно отклонение на резултатите от тестовете за когнитивна оценка при пациенти с ОСА и контролната група

	Пациенти с ОСА	Контролна група	Р-стойност
MMSE	$29 \pm 1,41$	30 ± 0	$p=0,01$
TMT-A	$5,45 \pm 17,54$	$44,67 \pm 9,21$	$p=0,2$
TMT- B	$121,5 \pm 36,61$	$93,25 \pm 27,36$	$p=0,03$
ISTVF	$33 \pm 4,66$	$40,5 \pm 5,49$	$p<0,001$
Stroop W	$78,5 \pm 12,44$	$83,5 \pm 7,45$	$p=0,04$
Stroop C	$52 \pm 17,25$	$58,5 \pm 8,79$	$p=0,33$
Stroop CW	$30 \pm 12,13$	$35,5 \pm 5,64$	$p=0,34$

$p>0,05$ - липсва статистическа значимост

$p<0,05$ - наличие на статистическа значимост

Всички участници от контролната група са с резултат на MMSE 30 точки. В групата на пациентите с ОСА 33 участници показват резултат между 25 и 29 точки, като анализирането на грешките показва нарушения в субтестовите за памет и

внимание. Сравнителният анализ на пациентите и контролната група показва, че по отношение на TMT-A се установява по-добро справяне на контролната група, същата зависимост се намира и за TMT-B, като за него разликата между двете групи е статистически значима (средни стойности за пациентите от $121,5 \pm 36,61$ към $93,25 \pm 27,36$, $p = 0,03$). Сред групата на пациентите има 8 пациенти, незавършили TMT-B теста. Средните резултати на пациентите на ISTVF са $33 \pm 4,66$ към $40,5 \pm 5,49$ за контролната група ($p < 0,001$), подобна отчетлива разлика в средните резултати на двете групи се намира и за Stroop W теста (средни стойности на пациентите $78,5 \pm 12,44$ към $83,5 \pm 7,45$ за контролната група, $p = 0,04$). Тенденция за по-добро справяне на контролната група спрямо пациентите се установява и от средните резултати на Stroop C и Stroop CW, без да е статистически значима.

В проучването бяха включени 53 последователно диагностицирани с ОСА пациенти. Това е причината групата на пациентите да е нехомогенна по отношение на тежестта на заболяването с преобладаване на тежката ОСА, което създава затруднение по отношение на междугрупово сравняване на пациентите и коментара на ролята на тежестта на заболяването за когнитивния профил на пациентите. Все пак тенденция за всички методики е да има най-слабо представяне на когнитивните тестове при пациентите с тежка ОСА, без да има категорична зависимост, че с повишаване на АНІ се влошава когнитивното представяне.

Таблица 2. Корелационен анализ между ODI, MinSatO2, АНІ и когнитивните тестове, използвани в проучването

Методика	Min Sat O2	ODI	АНІ
TMT A	0,18	-0,01	0,01
TMT B	0,18	-0,02	-0,1
ISTVF	0,11	-0,16	-0,16
Stroop W	-0,01	-0,04	-0,06
Stroop C	0,09	-0,12	-0,12
Stroop WC	0,02	0,03	0,01

Направен беше корелационен анализ между ODI, АНІ и MinSatO2, от една страна, и когнитивните методики, от друга. От резултатите е видно, че не се намира силна зависимост между тези показатели и когнитивното представяне, което налага по-задълбочено търсене на други причини за наличните промени, например наличието на умора, депресивни симптоми или роля на придружаваща патология.

ОБСЪЖДАНЕ

В някои от провежданите досега проучвания е установено, че дори леко нарушение на екзекутивните функции при пациенти с ОСА, може да повлияе ежедневните дейности на пациентите, възможността за работа, социалните взаимоотношения (Beebe & Gozal, 2002), което налага ранното откриване на тези промени. Екзекутивните функции не са винаги дифузно увредени, понякога едни умения са засегнати, докато други напълно интактни (Burgess, 2003). Ето защо трябва да се изследват насочено различните домейни на екзекутивното функциониране. Beebe and Gozal (2002) и Decary et al. (2000) обобщават ролята на различните тестове за оценяване на екзекутивните процеси и дават препоръки за използването им, представени в таблица 3 [6, 9]. Единственият начин да се изучат детайлно екзекутивните функции е чрез разглеждане и на другите когнитивни сфери, така че оценяването на екзекутивните функции винаги трябва да е част от широкообхватно неврокогнитивно оценяване (Burgess, 2003). Verstraeten et al (2004a, 2004b, 2007) акцентират върху факта, че за оценка на екзекутивните функции голямо значение има оценката на краткосрочната памет и психомоторната скорост [18]. Crawford & Henry, 2005, смятат, че цялостното когнитивно функциониране, зрителните и вербалните когнитивни процеси трябва да се вземат под внимание при оценката на когнитивните функции.

Таблица 3. Препоръки на Beebe & Gozal (2002) и Décary et al. (2000) за подходяща методика за съответните домейни от езекутивната сфера

Домейн от езекутивното функциониране	Подходяща методика
Превключване в обработката на няколко стимула	Wisconsin Card Sorting Test Trail Making Test B
Концептуално и зрительно-моторно проследяване	Trail Making Test A
Внимание, процеси на пренастройка, инхибция	Stroop test
Генериране	Вербална флуентност
Работна памет	Symbol Digit Modalities Test
Психомоторна скорост	Symbol Digit Modalities Test Trail Making Test A

В проведеното проучване изследваме пациенти и контролна група във възрастта между 30 и 65 години, които са извадка от популацията в работоспособна възраст и представляват таргетна група за невропсихологично оценяване. Контролната група пациенти е оценена с полиграфско изследване, което изключва възможността в групата да са попаднали доброволци, асимптомни за ОСА, които страдат от лека форма на нарушение на дишането по време на сън.

Тестовите, които използваме, са насочени към изследване на различни аспекти на езекутивния контрол: психомоторна скорост и внимание, възможност за превключване, инхибиране на стимули, появяващи се по време на обработката на друг стимул, инициация, генериране. Резултатите показват, че тези процеси са засегнати в различна степен. Психомоторната скорост, изследвана с TMT-A и Stroop W, се намира засегната и с двата теста, като по-убедителен за това е Stroop W. Нарушението в психомоторната скорост е характерно за пациентите с ОСА, като нарушения на психомоторните тестове са открити в повечето по-големи неврокогнитивни изследвания на пациенти с ОСА

(Décary et al., 2000; Lau et al., 2010; Rouleau et al., 2002). Lim et al. (2007) намират, че една от най-тежко засегнатите когнитивни области е психомоторната скорост, използвайки за оценка Digit symbol, Digit vigilance, Trail Making Test A and Stroop color test.

Способността за превключване се оценява с два теста – TMT-B и ISTVF. Пациентите от изследваната група показват затруднено справяне с TMT-B, като възможно обяснение би било наличието на затруднение със справяне с комплексни задачи и дефицит в превключването между различни стимули. ISTVF е тест за семантична флуентност. Зад представянето на задачите за флуентност стоят няколко когнитивни способности. Задаването на задачата отключва процес на търсене от субкатегориите, процес на генериране на думи от тези субкатегории и превключване от една субкатегория към друга (Troyer et al., 1997; 1998). Нарушенията при използване на тази методика са категорични и отчетливи в настоящото проучване.

Stroop test е невропсихологичен тест, широко използван за експериментални и клинични цели. Оценява способността да се инхибира когнитивната интерференция, която е резултат от появата на нов стимул при едновременната обработка на друг стимул (Stroop, 1935). Stroop тестът се използва с различни цели: да оцени способността за инхибция на когнитивната интерференция, да оцени вниманието, психомоторната скорост, когнитивната флексибилност и работната памет, затова се смята, че е тест, чувствителен за множество когнитивни сфери. Stroop w и Stroop c са тестове, чувствителни за дефицит в скоростта на обработка на информация. В изследването се установяват категорични данни за нарушение на вниманието и психомоторната скорост. Stroop cw е тест, чувствителен за оценка на инхибиторната способност. В изследваната група се установява дефицит при инхибиране на стимули, появяващи се при обработката на друг стимул.

Резултатите от настоящото изследва-

не доказват наличието на нарушения във вниманието и ексекутивните функции, по-точно аспектите на ексекутивния контрол, касаещи психомоторната скорост, процесите на превключване и генериране и извличане на информация с оглед постигане на определена цел.

В заключение, в проучването се намират нарушения в различни домейни на ексекутивното функциониране, с което се потвърждават резултатите от някои предишни по-горе споменати проучвания. Оценяването на ексекутивните функции е изключително важно предвид резултатите от някои проучвания, че дефицитът в тази сфера не се възстановява напълно, дори и след започване на лечение с CPAP (Saunamäki, 2007; Lau et al, 2010). С оглед по-задълбоченото изучаване на ексекутивните промени е необходимо провеждане на по-широкообхватно изследване с включване на по-големи групи пациенти и контроли, както и разглеждането им съвместно с други когнитивни сфери и съвместно с оценяване на психопатологични промени, като умора, депресивна симптоматика.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Райчева, М. Нарушенията в работната памет и ексекутивните функции в алгоритъма на невропсихологичната диагностика. *Сборник научни доклади от III Национален конгрес по психология*. София, 28-30 октомври, 2005, 411-415.
2. Райчева, М. и съавт. Валидизиране на българските версии на скрининговите методики за когнитивни нарушения Mini Mental State Examination и Isaacs Set Test при възрастни. *Психологически изследвания*, 2013, 16, 1, 103-114.
3. Трайков, Л. Невропсихологични проучвания при леко когнитивно нарушение. – В: Трайков, Л. (ред). Ранна диагноза на деменция при дегенеративни заболявания. София, 2012, 52-63.
4. Aloia, M. S., Illiczky, N., Di Dio, P., Perlis, M. L., Greenblatt, D.W. & Giles, D. E. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. *Journal of Psychosomatic Research*, 2003, 54, 1, 71-76.
5. Andreou, G., Vlachos, F., Mankanikas, K. Neurocognitive deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neuroscience*, 93-114.
6. Beebe, D. W. Neurobehavioral effects of obstructive sleep apnea: An overview and heuristic model. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2005, 11, 494-500.
7. Ferini-Strambi, L., Baietto, C., Gioia, M. R., Castaldi, P., Castronovo, C., Zucconi, M. & Cappa, S. F. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (cpap). *Brain Research Bulletin*, 2003, 61, 1, 87-92.
8. Kotterba, S., Rasche, K., Widdig, W., Duschka, C., Blombach, S., Schultze-Werninghaus, G. & Malin, J. P. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *Journal of the Neurological Sciences*, 1998, 159, 1, 45-50.
9. Lal, C., Strange, C., Bachman, D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *CHEST*, 2012, 141, 6, 1601-1610.
10. Lau, E.Y., Eskes, G. A., Morrison, D. L., Rajda, M. & Spurr, K. F. Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Journal of International Psychological Society*, 2010, 16, 6, 1077-1088.
11. Lis, S., Krieger, S., Hennig, D., Roder, C., Kirsch, P., Seeger, W., Gallhofer, B. & Schulz, R. Executive functions and cognitive subprocesses in patients with obstructive sleep apnoea. *Journal of Sleep Research*, 2008, 17, 3, 271-280.
12. Lee, J., Kim, S., Lee, D. & Woo, J. Language function related to sleep quality and sleep apnea in the elderly. *Sleep Medicine*, 2009, 10, 2, 50-58.
13. Morrell, M. J., McRobbie, D. W., Quest, R. A., Cummin, A. R. C., Ghiassi, R. & Corfield, D. R. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*, 2003, 4, 5, 451-454.
14. Saunamäki, T., Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115, 1-11.
15. Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S. et al. The Mayo Clinic Study of Aging. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *Neurology*, 2010, 75, 10, 889-897.
16. Quan, S. F., Wright, R., Baldwin, C. M., Kaemingk, K. L., Goodwin, J. L., Kuo, T. F., Kaszniak, A., Boland, L. L., Caccappolo, E. & Bootzin, R. R. Obstructive sleep apneahypopnea and neurocognitive functioning in the sleep heart health study. *Sleep Medicine*, 2006, 7, 6, 498-507.
17. Torelli, F., Moscufo, N., Garreffa, G., Placidi, F., Romigi, A., Zannino, S., Bozzali, M., Fasano, F., Giulietti, G., Djonlagic, I., Malhotra, A., Marciani, M. & Guttman, C. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *NeuroImage*, 2011, 54, 2, 787-793.
18. Verstraeten, E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2007, 7, 2, 161-166.
19. Yaouhi, K., Bertran, F., Clochon, P., Mezenge, F., Denise, P., Foret, J., Eustache, F. & Desgranges, B. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, 2009, 18, 1, 36-48.

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

“Неврология и невропсихология” е периодично издание на Българско 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 когницията и поведението. Приемат се само непубликувани материали, което авторите удостоверяват с декларация, че не са предложени за печат на друго място. Предоставените материали и описаните 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 - А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, със 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. Мес-

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-

тоиздаване, 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 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.



БЪЛГАРСКОТО ДРУЖЕСТВО ПО ДЕМЕНЦИИ

ОРГАНИЗИРА

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНО
УЧАСТИЕ ПОД ЕГИДАТА НА БЪЛГАРСКАТА
АКАДЕМИЯНА НАУКИТЕ
СИМПОЗИУМИ „АКАД. ЧУДОМИР НАЧЕВ“

НА ТЕМА

КОГНИТИВНИ И ПОВЕДЕНЧЕСТКИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОДКОРОВИ ЛЕЗИИ

МОДЕРАТОР:
ЧЛЕН-КОР. ПРОФ. Д-Р ЛЪЧЕЗАР ТРАЙКОВ, ДМН



Симпозиумът ще се проведе на 02 юни 2018 г. от 9 ч.
в Големия салон на БАН, ул. "Народно събрание" № 1

ВХОДЪТ Е СВОБОДЕН