

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Силвия Петрова Скелина

Проучване на невропсихологичния профил при пациенти с

Паркинсон плюс синдроми

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен

„доктор по медицина“

Научна специалност: Неврология

Научен ръководител:

Чл. кор. проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, дмн

София

2015

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление 7.1 Медицина

Научна специалност 03.01.19 Неврология

Съдържание

Въведение	9
1. Литературен обзор	11
1.1 Когнитивни нарушения при атипични паркинсонови синдроми – „подкорова“ срещу „корова деменция“	11
1.2 Когнитивни сфери- дефиниции и патоанатомичен субстрат	14
1.2.1 Внимание	15
1.2.2 Екзекутивни функции и поведение	16
1.2.3 Памет	19
1.2.4 Афазия, апраксия и зрително-пространствени нарушения	22
1.3. Мултисистемна атрофия	25
1.3.1 Общи данни	25
1.3.2.Клинична картина	26
1.3.3 Диагноза. Диагностични критерии	27
1.3.4 Когнитивни нарушения при МСА	32
1.3.4.1 Когнитивни нарушения при МСА-П	34
1.3.4.2 Когнитивни нарушения при МСА-Ц	35
1.3.5 Анатомични корелации на когнитивни нарушения при МСА	35
1.3.6 Невропсихиатрични нарушения при МСА	37
1.4 Прогресивна супрануклеарна офталмопареза	37
1.4.1 Общи данни	37
1.4.2 Клинична картина	38
1.4.3 Диагноза. Диагностични критерии	40
1.4.4 Когнитивни нарушения при ПСП	44
1.4.5 Невроанатомични корелации на когнитивните нарушения при ПСП	48
1.4.6 Невропсихиатрични нарушения при ПСП	49
1.5. Деменция с телца на Леви	50
1.5.1 Общи данни	50
1.5.2 Клинична картина	50

1.5.3	Диагноза. Диагностични критерии	54
1.5.4	Когнитивни нарушения при ДТЛ	57
1.5.5	Невропсихиатрични нарушения при ДТЛ	63
1.6	Кортикобазална дегенерация	63
1.6.1	Общи данни	63
1.6.2	Клинична картина	64
1.6.3	Диагноза. Диагностични критерии	66
1.6.4	Когнитивни нарушения при КБД	70
2.	Цели и задачи	74
3.	Материали и методи	76
3.1	Контингент на изследването	76
3.2	Методи на изследването	76
3.2.1	Невропсихологични тестове	77
3.2.2	Статистически методи	84
4.	Резултати и обсъждане	86
4.1	Резултати при изследвания контингент пациенти с МСА	86
4.1.1	Демографска характеристика на пациентите с МСА	88
4.1.2	Общ когнитивен статус на пациентите с МСА	88
4.1.3	Оценка на паметта при пациентите с МСА	91
4.1.3.1	Оценка на работна памет при пациентите с МСА	91
4.1.3.2	Оценка на вербална епизодична памет при пациентите с МСА	91
4.1.4	Оценка на внимание и екзекутивни функции при пациентите с МСА	92
4.1.5	Оценка на езикови функции при пациентите с МСА	101
4.1.6	Оценка на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с МСА	102
4.1.7	Профил на когнитивните нарушения при пациентите с МСА оценен с DRS	104
4.1.8	Обсъждане – когнитивни нарушения при МСА	108

4.2 Резултати при изследвания контингент пациенти с ПСП	118
4.2.1 Демографска характеристика на пациентите с ПСП	120
4.2.2 Общ когнитивен статус на пациентите с ПСП	121
4.2.3 Оценка на паметта при пациентите с ПСП	123
4.2.3.1 Оценка на работна памет при пациентите с ПСП	123
4.2.3.2 Оценка на вербална епизодична памет при пациентите с ПСП	123
4.2.4 Оценка на внимание и езекутивни функции при пациентите с ПСП	125
4.2.5 Оценка на езикови функции при пациентите с ПСП	133
4.2.6 Оценка на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с ПСП	134
4.2.7 Профил на когнитивните нарушения при пациентите с ПСП оценен с DRS	136
4.2.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при ПСП	140
4.3 Резултати при изследвания контингент пациенти с ДТЛ	147
4.3.1 Демографска характеристика на пациентите с ДТЛ	149
4.3.2 Общ когнитивен статус на пациентите с ДТЛ	150
4.3.3 Оценка на паметта при пациентите с ДТЛ	152
4.3.3.1 Оценка на работна памет при пациентите с ДТЛ	152
4.3.3.2 Оценка на вербална епизодична памет при пациентите с ДТЛ	153
4.3.4 Оценка на вниманието и езекутивните функции при пациентите с ДТЛ	155
4.3.5 Оценка на езиковите функции при пациентите с ДТЛ	161
4.3.6 Оценка на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с ДТЛ	162
4.3.7 Профил на когнитивните нарушения при пациентите с ДТЛ оценен с DRS	164
4.3.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при ДТЛ	168

4.4 Междугрупов анализ на резултатите при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	175
4.4.1 Сравнителен анализ на демографска характеристика на пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	176
4.4.2 Сравнителен анализ на общия когнитивен статус при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	179
4.4.3 Сравнителен анализ на паметовите процеси при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	181
4.4.3.1 Сравнителен анализ на работната памет при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	181
4.4.3.2 Сравнителен анализ на вербална епизодична памет при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	183
4.4.4 Сравнителен анализ на внимание и екзекутивни функции при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	186
4.4.5 Сравнителен анализ на езикови функции при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	196
4.4.6 Сравнителен анализ на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	197
4.4.7 Сравнителен анализ на профила на когнитивните нарушения, оценен с DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група	199 204
4.4.8 Обсъждане	
4.5 Когнитивни нарушения при клиничен случай на кортикобазален синдром	209
4.5.1 Клиничен случай на кортикобазален синдром	210
4.5.2 Обсъждане	212
Изводи и приноси	215
Литература	219
Публикации и научни съобщения	243

Използвани съкращения

БА - болест на Алцхаймер

ВАРФ - Възходяща активираща ретикуларна формация

ДТЛ - Деменция с телца на Леви

КБД - Кортикобазална дегенерация

КТ – Компютърна томография

МРТ – Магнитнорезонансна томография

МСА - Мултисистемна атрофия

МСА-П – МСА- паркинсонизъм

МСА-Ц – МСА- церебеларна форма

ПБ - Паркинсонова болест

ПБ-Д – деменция при болест на Паркинсон

ПСП - Прогресивна супрануклеарна офталмопареза

ПСП-РС – ПСП - синдром на Ричардсън

ТСХ – Тиреотропен хормон

ФТД – Фронтотемпорална деменция

ВNT- 15 – Boston Naming Test- 15думи

FAB - Frontal Assessment Battery, скала за оценка на нарушенията от фронтален тип

FCSRT - Free and Cued Selective Reminding Test, тест за оценка на свободното и подпомогнато припомняне

DRS - Dementia Rating Scale, скала за оценка на деменцията

MCST - Modified Card Sorting Test, модифициран тест за сортиране на карти

MIBG - миокардната сцинтиграфия

MMPE - Mini-Mental Parkinson Examination

MMSE - Mini-Mental State Examination

Stroop test- тест на Струп

TMT- A, B - Trail-Making test – A, B

WCST - Wisconsin Card Sorting Test, тест за сортиране на карти

Въведение

Атипичните паркинсонови синдроми са сравнително редки невродегенеративни заболявания, които споделят общи характеристики като допа-резистентен паркинсонизъм и допълнителни „плюс“ симптоми, нехарактерни за идиопатичната Паркинсонова болест (ПБ). Към тази група принадлежат деменция с телца на Леви (ДТЛ), мултисистемна атрофия (МСА), прогресивна супрануклеарна офталмопареза (ПСП) и кортикобазална дегенерация (КБД). Етиологично като цяло на атипичните Паркинсонови синдроми се дължат около 15% от всички случаи с паркинсонизъм.

Диференцирането помежду им както и от ПБ е трудно поради разнообразните и често припокриващи се фенотипни изяви, както и липсата на установени към момента специфични биомаркери при тази група заболявания. В някои проучвания честотата на грешните диагнози при пациентите с паркинсонизъм достига 20-25%, като тенденцията е към хипердиагностика на ПБ за сметка на атипичните паркинсонови синдроми.

Правилната ранна диагноза от своя страна е изключително важна както по отношение на прогнозата, така и за набиране на пациенти за участие в клинични проучвания с цел разработване на лечение, модифициращо хода на тези неизменно прогресиращи заболявания.

В тази връзка, повишаването на чувствителността на диагнозата на атипичните паркинсонови синдроми при липсата на така необходимите биомаркери, изисква комплексен подход с използване на всички възможни диференциално-диагностични инструменти. Един такъв възможен инструмент е невропсихологичната оценка на когнитивните нарушения при тези заболявания, при все че тяхната специфика не е взета под внимание в действащите в момента диагностични критерии. Освен това те се явяват

сравнително ранен симптом, а използването на батерии от невропсихологични тестове би подпомогнало по-ранната диагноза. Последното се обуславя и от потенциала на този вид изследвания да установяват съществуващи функционални нарушения преди възможността за визуализиране на структурни промени.

Актуалността на настоящето проучване се обуславя и от липсата на достатъчно проспективни проучвания в световен мащаб, които директно сравняват разликите в когнитивните профили при атипичните паркинсонови синдроми, както и от изключително подробния набор от използвани невропсихологични тестове.

1. Литературен обзор

1.1 Когнитивни нарушения при атипични паркинсонови синдроми - „подкорова“ срещу „корова деменция“

Различни по тежест когнитивни нарушения са част от клиничния спектър на заболяванията, протичащи със засягане на базалните ганглии в това число и Паркинсон плюс синдромите. Освен това се установява, че техният профил е сравнително специфичен и различен от този, описан при заболявания с предимно корово засягане. Този факт намира широко практическо приложение и е основа за разделението на дегенеративните заболявания на корови и подкорови в класификацията за деменции.

Първи Алберт и съавтори в своя публикация от 1974г противопоставя понятията „подкорова“ и „корова деменция“. Той въвежда терминът „подкорова деменция“ за описание на когнитивните нарушения, наблюдавани първоначално при ПСП, като впоследствие терминът обхваща и други заболявания като Паркинсонова болест, ДТЛ, болест на Хънтингтон. Характерни за „подкоровата деменция“ са разсеяност, забавеност на мисловния процес, личностови промени с изразена апатия и депресивност, както и нарушена гъвкавост при манипулиране на вече придобитото знание [Albert и съвт., 1974]. Отчетен и силно подчертан е фактът, че изброените по-горе нарушения качествено се различават от тези при заболявания с корово засягане като например болест на Алцхаймер (БА).

Характерно за когнитивни нарушения от подкоров тип е предоминантното засягане на вниманието и ексекутивните функции. Нарушенията в тези сфери обикновено настъпва рано в хода на заболяването. Пациентите са със забавен мисловен процес, демонстрират изразен дефицит в извличането на информация. Спонтанната реч е редуцирана, забавени и

лаконични са отговорите на поставените въпроси. При подкорова деменция често се наблюдават промени в поведението, личността и социалното поведение. Поведенческите промени са главно в насока апатия и депресия. Пациентите изглеждат инертни и незаинтересовани. Паметта е нарушена вторично, поради изразен дефицит на вниманието, който води до трудно заучаване на нова информация, както и поради дефицит в стратегиите за извличането ѝ. Тежки паметови нарушения като тези при БА не са характерни, особено за ранните стадии. Разпознаването е съхранено, а припомнянето с приомите на семантично подпомагане е отлично, което отново говори за липса на същински паметов дефицит. Типично корови дефицити като афазия, апраксия и агнозия обикновено липсват, поне в ранните стадии. Сравнително често обаче се срещат зрително-пространствени нарушения [Hodge, 2011a].

За разлика от „подкоровата деменция“, при БА считана за прототип на корова деменция на преден план изпъкват изразени паметовите нарушения, засягане на езиковите и зрително-пространствените функции. Вниманието и екзекутивните функции са относително съхранени в ранните стадии на заболяването. Забавяне на когнитивните процеси и промени в личността и настроението, които са характерни за ранните стадии на „подкоровата деменция“, тук са по-скоро късни симптоми. Тежко нарушение в епизодичната памет на практика винаги е най-ранен симптом на БА. Налице е същински паметов дефицит, който е следствие на дефицит в кодирането на нова информация. Нарушения се установяват както в припомнянето, така и в процесите на разпознаване. Що се отнася до езиковите функции, афазия се развива сравнително рано в хода на заболяването като изява на дефицит в семантичната памет. Характерни ранни прояви при БА са затруднено намиране на думи при разговор, нарушено назоваване и редуцирана

категориална вербална флуентност [Hodge, 2011a]. Изброените съществени отлики между „подкорова“ и „корова“ деменция намират широко практическо приложение за диференцираните на дементния синдром, но едновременно с това имат и някои ограничения. Например съществуват заболявания, които не влизат в рамките на нито една от двете групи. Един такъв пример е съдовата деменция при която освен преобладаващите нарушения от подкоров тип, дължащи се на множество лакунарни лезии в базалните ганглии или бялото мозъчно вещество се наблюдават често и признаци на фокална корова увреда. Друго подобно заболяване е ДТЛ, при което също се наблюдава съчетание на когнитивни нарушения от подкоров и коров тип. При тези пациенти дифузното разпространение на патологичния субстрат в подкоровите ядра и кората определя клиника на съчетание на типично подкорови дефицити (нарушено внимание и езекутивни функции) и прояви на кортикална дисфункция (предимно на парието-окципиталните дялове). Тези заболявания влизат в трета категория - „от смесен тип“.

От друга страна това анатомично разделяне на функционално свързани структури представлява доста опростенчески модел. Съвременен схващане е, че когнитивните и поведенчески нарушения от подкоров тип се дължат не толкова на изолирано увреждане на базалните ганглии, колкото на прекъсване на връзките им с префронталната кора, гирус цингули и орбитофронтална кора, т.нар. стриато-фронтален кръг [Levy и съавт., 2006]. Описани са пет отделни паралелни кръга, които свързват фронталната кора с базалните ганглии, таламуса и отново завършват във фронталната кора [Alexander и съавт., 1986]. Освен общоизвестната им роля за осъществяване на движенията, всички те участват в контрола, който упражнява фронталния дял върху примитивни подтици и поведение, вкоренено в лимбичните, паралимбичните и таламични структури. Това би могло да

обясни поведенческите прояви на социална неадекватност при някои заболявания със засягане на базалните ганглии [Ghika и съавт.]. Обширните връзки на базалните ядра с дорзолатералната фронтална кора определят ранните и тежки нарушения във вниманието и екзекутивните функции при тези заболявания.

Трябва обаче да се отбележи, че стремежът към разграничаване на специфични профили на когнитивни нарушения с цел диференциране на дементния синдром е приложим само в ранните стадии на дегенеративните заболявания, тъй като тяхната прогресия определя размиването на клиничната картина във всеобхватните и неспецифични прояви на тежка деменция.

1.2 Когнитивни сфери- дефиниции и патоанатомичен субстрат

През последните години научен интерес представляват различни аспекти от когнитивните нарушения при атипичните паркинсонови синдроми. Невропсихологичните нарушения при тези пациенти варират от леки поведенчески нарушения до разгърнатата картина на деменция с делюзии и халюцинации. Характерът и тежестта на когнитивния дефицит, типът на нарушение на паметовите процеси, наличието или липсата на т.нар инструментални дефицити, ранното развитие на дизекзекутивен синдром, както и видът на поведенческите нарушения зависят от подлежащата невронална лезия. Като цяло, обаче, повечето проучвания на когницията при пациентите с атипичен паркинсонизъм са ограничени от малкия брой пациенти, недостатъчно подробна невропсихологична батерия, както и липсата на патологично потвърдена диагноза. За отдиференциране на профили на когнитивни нарушения се използват батерии от невропсихологични тестове, с които се оценяват отделните когнитивни сфери като внимание, екзекутивни функции, памет, реч, зрително-пространствени функции.

1.2.1 Внимание

Понятието “внимание” е трудно за дефиниране, поради това ще подходим описателно. В будно състояние, човек е постоянно “засипван” от множество сензорни стимули от външната и вътрешна среда. Освен това се намира в състояние на постоянни руминации на мисли, идеи и спомени, които изкачат в съзнанието. Въпреки това, човек е способен да се ангажира с целенасочени действия. Това става с помощта на процесите на внимание, които ни позволяват да се концентрираме върху едни стимули като същевременно игнорираме други. Освен това можем да разпределяме вниманието си и да вършим две неща едновременно. Съществуват много опити да се характеризират различните компоненти на вниманието. За клинични цели подходящо е отдиференцирането на поддържащо, насочено и разпределено внимание. Поддържащото внимание се отнася до способността да се реагира всеки път на рядко случващи се събития. Измерва се с т.нар реакционно време. Насоченото внимание е отговорно за избора на един източник на информация и игнорирането на други конкурентни източници. Изследва се с теста на Струп-интерференция и цифров обхват в обратен ред. Разпределеното внимание е ангажирано при необходимостта от справяне с повече от една задача едновременно. Може да се изследва се с теста Trail-Making test-B (ТМТ-Б).

От анатомична гледна точка вниманието в представения по-горе аспект не е локализирана, а по-скоро разпределена функция. Поддържането на вниманието зависи от взаимодействието на две основни невронални системи - възходящата активизираща ретикуларна формация (ВАРФ), която упражнява „възходяща“ модулация върху мозъчната кора и т.нар „низходяща“ система на регулация, включваща лимбични, париеални и особено префронтални корови региони. Увреждане на ВАРФ води до

състояние на делир, а при по-сериозни увреди – до кома. Засягането на „низходящата“ система пък води до по-леко изразени дефицити от типа на невнимание, разсеяност, каквито се наблюдават при фронтална и париетална увреда. За функционирането си ВАРФ разчита на няколко анатомични връзки с таламуса и кората и на деликатния баланс на различни невротрансмитери - ацетилхолин, глутамат, допамин, норадреналин, гамааминомаслено киселина. Заслужава да се отбележи, че много от тези невротрансмитерни системи са засегнати при невродегенеративните заболявания, което може да обясни проявите на невнимание например при ПБ, БА и ДТЛ.

Задната париетална, лимбична и префронтална кора осъществяват „низходящата“ модулация на вниманието. Различни функционални изследвания демонстрират изразена активност на париеталната кора при здрави индивиди при изпълнението на тестове за поддържано и селективно внимание, докато префронталната кора играе ключова роля за разпределеното внимание. Лимбичната кора и по-точно предния гирус цингули има изключително важна роля за процесите на внимание. Увреда в този регион при двустранна оклузия на предната церебрална артерия или мозъчни тумори в областта водят до състояние на драматично невнимание, известно като акинетичен мутизъм [Hodge, 2011a].

1.2.2 Екзекутивни функции и поведение

Екзекутивните функции стоят най-високо в йерархията на когнитивните процеси, като анатомично се свързват с най-развития дял на човешкия мозък- префронталната кора. Те са отговорни за осигуряването на нови, нерутинни подходи, необходими за постигане на дадена цел в среда с непрекъснато променящи се условия. Тези процеси включват изработване на план (оценка на изходната информация, крайният резултат и нужните за постигането му стратегии), вземане на решение относно най-адекватните за постигане на

целта действия, преценка на усилията в зависимост от очаквания резултат, автоперцепция (обратна връзка - представлява непрекъсната оценка и контрол на програмата от дейности в контекста на променяща се среда до крайното постигане на целта) [Трайков, 2012].

Освен това те са отговорни за много аспекти, свързани с личността и социалното поведение. За клинични цели функциите на префронталната кора биха могли да се систематизират по следния начин - екзекутивни функции, свързани с дорзолатералната префронтална кора и социално поведение, инхибиторен контрол и емоции, свързани с орбитомедиалните региони.

За да бъде адекватно поведението трябва да е съответно, подлежащо на промени, мотивирано и свободно от интерференция и разрушителни импулсивни отговори [Hodge, 2011b]. Ако искаме отговорите към външните промени да са адаптивни, то последните трябва да се следят и дори да се предвиждат. Пациентите с увреда на челния дял губят способността да предвиждат промените, имат намалена способност за планиране и престават да се учат от грешките си. Планирането е особено важна способност, тъй като повечето дейности изискват планиране и определяне на последователност от действия, както и поставяне на цел. Характерно за пациенти с нарушение в екзекутивните функции е, че те могат да изпълняват добре задачи поставени отвън, но имат проблем с вътрешно-мотивирани задачи, изискващи поставяне на цел. Те са силно отвлекаеми от несъответни външни стимули, което води до нежелани отговори. Освен това са с тенденция към персеверации- както двигателни, така и персеверативни правилни или грешни отговори. Характерно за дисекзекутивния синдром е нарушената възможност за превключване от една задача на друга. Изброените по-горе дефицити при увреждане на челните дялове водят до невъзможност за решаване на задачи и формиране на концепции. Класически

тест за способността за изработване на стратегия и превключване е Wisconsin Card Sorting Test, който включва проверка на хипотеза, превключване и флексибилност. Тестовите за вербална флуентност пък оценяват способността за инициация и контрол на когнитивни стратегии. Пациентите с дисекзекутивен синдром демонстрират сериозно намаление на броя генерирани думи за една минута, дефицит в стратегиите за търсене и тенденция за повтаряне на вече казани думи - персеверации. Въпреки че челните дялове не са свързани с кодирането и съхраняването на информация, те имат отношение към стратегиите за извличането ѝ, а също така и към работната памет.

Пациенти с увреда на орбитомедиалната фронтална кора страдат от дълбоки личностови и поведенчески промени, въпреки че могат се справят нормално с тестовите за езекутивни функции [Hodge, 2011c]. Пример за такава уреда е известният случай на Phineas Gage, който остава жив след инцидент с дълъг метален прът, който пробива фронталния му дял и излиза през калварията. Преди описван като отговорен, лесно приспособим, трудолюбив и съвестен работник, след инцидента се променил неузнаваемо- станал некадърен, безотговорен, нерешителен, емоционално студен и импулсивен. В съвременната неврология такава констелация се среща предимно при фронтотемпорална деменция (ФТД). Смята се, че орбиталната фронтална кора има възвратни връзки с амигдалата, темпоралния полюс и инсулата, като всички тези структури имат важно отношение към перцепцията на емоциите и емоционалната отзивчивост. Загуба на емпатия и чувство за хумор са често срещани при пациенти с челна патология. Друг чест симптом при орбитомедиално засягане е появата на стереотипно ритуално поведение, наподобяващо обесивно-компулсивно разстройство със склонност към трупане на вещи и колекциониране. Промяна на вкусовите предпочитания (предимно към сладки храни) и на

чувството за ситост също са характерни симптоми за засягане на орбиталната фронтална кора, както е и загубата на инхибиторен контрол с прояви на импулсивност и първосигналност. Основна функция, свързана с медиалната фронтална кора е мотивацията, а апатията и последващата абулия са много чести симптоми при нейната увреда. Срещат се често при ПСП, БА и ФТД.

1.2.3 Памет

Широко използвано определение на паметта я дефинира като когнитивна система, отнасяща се до капацитета да се складира и възстановява в съзнанието на индивида предишния му опит. Този процес изисква три основни механизма- кодиране, складиране и припомняне на дадена информация. Съществуват много видове класификации на паметта. Едно от най-старите разделения на паметта е на краткосрочна и дългосрочна. Краткосрочната памет е самостоятелна система, която осигурява съхранение на информацията за ограничено време- обикновено не повече от 30 сек, като активно участва в обработката на информацията според изискванията на ситуацията. Нарича се още „работна памет“, защото допринася за осъществяването на различни когнитивни задачи. Основен анатомичен субстрат на краткосрочната памет е дорзолатералната префронтална кора. Дългосрочната памет е отговорна за по-дълготрайното складиране с възможност за възстановяване и използване на предишни знания съзнателно или несъзнателно. Тя се разделя на декларативна и процедурална. Декларативната или експлицитната памет е тази, която осигурява съзнателното припомняне на заучена информация и отговаря на знанието „какво“. Процедуралната или имплицитната памет се отнася до ситуации, в които заучаването става несъзнателно както при усвояване на нови двигателни умения или т.нар прайминг и отговаря за знанието „как“. Tulving допълнително разделя

декларативната памет на епизодична и семантична [Tulving E., 1983]. Епизодичната памет е отговорна за заучаване и припомняне на лично преживени събития или епизоди, ситуирани в конкретен времеви и пространствен контекст. Нарушения в епизодичната памет се срещат при двустранни лезии в медиотемпоралните структури - хипокамп, парахипокампален гирус, енторинална кора, диенцефалон (мамиларни телца, предни и дорзомедиални ядра на таламуса) или свързващите ги пътища- т.нар. кръг на Папез. Семантичната памет отговаря за постоянното съхранение на „знания за света“- памет за факти и концепции, обекти и хора, за значението на думите. Семантичната памет се придобива в ранна детска възраст и се обоготява през целия живот. Тя е организирана на базата на общи понятия, без отношение към времето и средата при придобиване на тези знания. Семантичната памет е нарушена при предимно левостранни увреди на темпоралния неокортекс, напр. при напреднала БА, ФТД, херпес симплекс енцефалит [Hodge JR., 2011d].

След като изброихме всички видове памет не е изненада, че понятието „паметово нарушение“ е неспецифично и може да отразява разнообразни проблеми. Най-често то се използва за нарушение в епизодичната памет. Дори в този конкретен случай „паметовото нарушение“ би могло да се дължи на засягане на всеки един от последователните етапа, необходими да заучаването на нова информация - регистрация, кодиране и съхранение, припомняне. Регистрацията е функция основно на вниманието, с помощта на което се подпомага извличането на информация от сензорните корови зони. Тя е нарушена при състояния, засягащи процесите на внимание като депресия, безпокойство, нарушения на съня, употреба на бензодиазепини. В тези случаи, информацията не може да бъде адекватно регистрирана и последващото припомняне ще бъде нарушено не поради

същински паметов дефицит, а поради нарушено внимание. Кодирането и последващото съхранението на информация представлява трансформация на регистрираните стимули в паметови следи. След преработка в първичните и асоциативни сензорни корови полета, информацията постъпва в невроналния кръг на Папец (хипокампо-маило-таламичен кръг), където се трансформира в паметови следи. При двустранна хипокампадна увреда информацията не може да бъде съхранена в дългосрочната памет, поради което не може да бъде повторно възпроизведена. Този тип нарушение е известен като същински паметов дефицит. Припомнянето на вече кодираната и съхранена информация зависи от способността за активиране на стратегии за извличането ѝ и е функция на фронталните дялове. Нарушение в припомнянето се наблюдава при деменциите от подкоров тип, ФТД, както и при функционални състояния като депресия и нормално стареене. Най-добрият метод за разпитане на етиологията на дадено паметово нарушение е обективен тест за оценка на вербалната епизодична памет като Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), който контролира процесите на внимание и подпомага припомнянето с което позволява отделна оценка на регистрацията, кодирането и съхранението и припомнянето на информация. По този начин е възможно разграничаването на същинския паметов дефицит от нарушения във вниманието и езекутивните функции. Ключова роля за разбирането на връзката между паметовите нарушения и дегенеративните заболявания предполага функционално „медийотемпорално“ и „фронтално“ разграничаване. Дефицити в кодирането със загуба на информацията при отдалечено припомняне, неефективното подпомагане при извличането, големия брой интрузии и фалшиво положителните отговори при разпознаване характеризират дефицит, свързан с лезия на хипокампа и перихипокампадалните зони, както при БА [Toungsi и съавт., 1999]. Обратното, дефицит при

извличане на заучената информация, който се характеризира с несъответствие между нарушено свободно припомняне и много добро семантично подпомагане и разпознаване е налице при заболявания, свързани с дисфункция на стриато-фронталните невронални кръгове както при ПСП и деменция при ПБ [Pillon и съавт., 1994]. По-леки нарушения на активирването на фронталния компонент при паметовите процеси се наблюдава при ПБ, МСА, КБД и ДТЛ [Taylor и съавт., 1990; Pillon и съавт., 1995].

1.2.4 Афазия, апраксия и зрително-пространствени нарушения

Езикът е сложна символна система, чрез която се осъществява общуването между индивидите. От структурно-лингвистична гледна точка могат да се обособят следните функционални нива- фонологично (генериране и разбиране на звуци- фонем), семантично (включва значението на думите), лексикално (речников фонд) и синтактично (граматични правила за съчетание на думите в изречения) [Трайков Л, 2012]. Афазията е синдром на разстройство на речта, което може да се дължи на нарушение в подбора на думите, в синтаксиса и/или разбирането на чуждата реч. Дължи се на латерализирано увреждане на корови зони, отговорни за речта. В зависимост от локализацията на увреда се разграничават афазия на Брока- кортикална моторна афазия, афазия на Вернике- кортикална сензорна афазия, транскортикална моторна и сензорна афазия, проводникова афазия и аномия- амнестична афазия. Като опит за обобщено представяне на афазии се предпочитат понятията флуентна/нефлуентна афазия. Терминът флуентна афазия покрива сензорните афазии, докато терминът нефлуентна афазия се използва за моторните афазии. Изследването на речта включва оценка на спонтанната реч- флуидност, артикулация, наличие на парафазии, граматична структура, способността за разбиране, повторение, назоваване, както и писмена реч [Райчев, 1972]. Вербалната флуидност често се изследва с

тестове, оценяващи брой генерирани думи от дадена категория за 1 минута. Способността за разбиране на речта се изследва при разговор, при задаване на въпроси с отговор да/не, както и чрез изпълнение на зададени команди. Способността за назоваване се оценява чрез използване на различни предмети и предметни изображения като например при Boston Naming test [Kaplan и съавт., 1978]. Синдромът на нарушено назоваване при съхранен гнозис се нарича аномия и се среща при лезии в доминантната темпоропариетална област. Аномията за думи от определена категория, обаче отразява дефицит в семантичната памет- важен симптом при БА [Трайков, 2012].

Апраксия е придобито нарушение на сложните двигателни умения при липсата на моторен, координационен и сензорен дефицит и при съхранено разбиране и внимание. Обикновено е резултат на мозъчна увреда локализирана в париеталния дял на доминантната хемисфера. Liermann описва три основни вида апраксия- мелокинетична, идеомоторна и идеаторна [Рашева, 2007]. Мелокинетичната апраксия се характеризира с трудности във фините движения и координация на ръцете. Пациентите с този тип апраксия се затрудняват повече при имитирането на безсмислени позиции на ръцете, отколкото на смислени такива и обикновено нямат нарушение при използването на предмети. Мелокинетична апраксия е следствие на увреждане на базалните ганглии и допълнителното моторно поле. Характерна е за ранните стадии на КБД като с прогресията на заболяването се наблюдават и други форми на апраксия. При идеомоторната апраксия пациентът не може да изпълнява движения по команда, но може да извърша същите движения спонтанно (аналог на проводниковата афазия). Налице е затруднение при избора, последователността, пространствената ориентация и движенията при изпълнението на безсмислени и смислени жестове, както и при използването на

въображаеми предмети. Имитацията подобрява изпълнението на задачата, както и използването на реални предмети. Идеомоторната апраксия се свързва с лезии в париеталния и префронталния дял на доминантната хемисфера. Такива лезии могат или да унищожат двигателните програми или да прекъснат потока на информация, необходим за тяхното инициране. Лезии в предния отдел на корпус калозум могат да причинят невъзможност на единия крайник- обикновено левия да изпълнява команди, въпреки съхранената способност на контралатералния крайник. Идеаторната апраксия се отнася до невъзможността за изпълнение на сложна последователност от координирани движения като например приготвяне на чаша чай, въпреки че за разлика от идеомоторната апраксия, всяко едно от тези последователни движения може да бъде самостоятелно изпълнено. Идеаторната апраксия е рядко срещана и би могла да се свърже с фронтална дисфункция. Терминът е описателен и за невъзможността за имитиране на въображаемо използване на предмети и което е по-важно- за невъзможността да се служи с реални предмети, поради загуба на концептуално знание (концептуална апраксия). Тази форма на апраксия се среща при пациенти с дефицит в семантичната памет- при семантична деменция и напреднала БА [Hogde JR, 2011e].

При атипичните паркинсонсонови синдроми липсват систематични изследвания върху зрително-пространствените способности, въпреки че са докладвани нарушения в отделни тестове при различните заболявания. Освен това интерпретацията на подобни нарушения при тях е силно затруднена поради влиянието на допълнителни фактори като установените двигателни и екзекутивни дефицити. Във връзка с двигателните нарушения като тремор, ригидност, атаксия, апраксия, тестовете за зрително-пространствени способности, изискващи прерисуване или конструиране на фигури като тест за

прерисуване на часовник или Rey- Osterrieth Complex Figure Test са трудни за преценка. От друга страна наличието на дизекзекутивен синдром, който е характерен за атипичните паркинсонови синдроми, допринася за дефицитите при всички тестове, оценяващи изпълнението на комплексна задача. Зрително- пространствените функции не са непременно нарушени при атипичните паркинсонови синдроми. Степента и видът на нарушенията варират между отделните заболявания, което предполага различна локализация на подлежащата патология. Полезен подход при интерпретацията на резултатите от тестовете за зрително-пространствени способности при атипичните паркинсонови синдроми може да окаже разграничаването на нарушения в зрителната перцепция (увреждане на зрителната предметно-ориентирана „вентрална система“, която е функция на темпоралния дял) от дефицитите в пространствената перцепция и зрително-конструктивните умения (увреждане на зрителната пространство-ориентирана „дорзална система“, функция на париеталния дял [Bak T и съавт., 2006].

1.3 Мултисистемна атрофия

1.3.1 Общи данни

Мултисистемната атрофия (МСА) е спорадично невродегенеративно заболяване, което протича клинично с разнообразни комбинации от автономни нарушения с малкомозъчна атаксия, паркинсонизъм и пирамидни белези [Wenning и съавт., 2004]. Малкото проведени епидемиологични проучвания оценяват болестността от МСА на по-малко от 5/100 000, а годишната заболеваемост на около 1/100 000 което я прави сравнително рядко заболяване [Schrag и съавт., 1999]. Засяга в еднаква степен мъже и жени с начало в 6-та декада. Средната преживяемост при МСА е 6-9 години [Testa и съавт., 2001]. Като дегенеративно заболяване етиологията е неясна и липсват установени

до момента рискови фактори. Патоанатомично принадлежи към групата на синуклеинопатиите и се характеризира с клетъчна смърт, глиоза и глиални цитоплазматични включвания, позитивни за алфа-синуклеин в стриатонигралната и/или оливопонтocereбеларната система, които се явяват патогномонични за диагнозата [Ahmed и съавт., 2012].

1.3.2 Клинична картина

МСА се проявява с два фенотипа. МСА с доминиращ паркинсонизъм (МСА-П) е по-често срещаният фенотип сред европейската популация и се наблюдава в 80% от случаите. В останалите 20% доминираща е церебеларната симптоматика- МСА-Ц [Gilman и съавт., 1998]. При МСА-П обикновено е налице по-бърза прогресия на функционалния дефицит, без да се установява разлика в средната преживяемост с МСА-Ц [Watanabe и съавт., 2002].

Автономната дисфункция е характерна за двата фенотипа на МСА и се среща при около 75% от пациентите [Wenning и съавт., 1997]. Често се извява рано в хода на болестта или като начален симптом. Най-вече проявите са урогенитални нарушения и ортостатизъм. По- често се касае за инконтиненция на урина отколкото ретенция, а ранната еректилна дисфункция е почти универсален симптом при мъжете [Wenning и съавт., 1994]. Уринарните нарушения са по-тежки и с по-ранна изява в сравнение с ПБ. Симптоматична ортостатична хипотония се среща при около 70% от диагностицираните пациенти, но повтарящи се синкопи възникват само при 15% от тях, а леводопа и допамините агонисти могат да влошат състоянието [Wenning и съавт., 2004]. Паркинсонизмът, свързан с МСА-П се характеризира с прогресираща акинезия и ригидност, с непостоянен постурален тремор или по-рядко, тремор в покой. Много от

пациентите имат орофациална и краниоцервикална дистония, свързана с характерна трепереща високочестотна дизартрия [Wenning и съавт., 2003]. Постурална нестабилност се наблюдава сравнително рано в хода на болестта, но честите падания в началото на заболяването са необичайни и са характерни по-скоро за ПСП. В ранните стадии диференциалната диагноза с ПБ е трудна поради възможността за наличие на припокриващи се симптоми- асиметрична ригидност и акинезия, тремор в покой и първоначален временен добър отговор на леводопа. В дългосрочен план, обаче около 90% от пациентите с МСА-П са резистентни на леводопа, като при близо 50% от тях са налице леводопа индуцирани дискинезии на орофациалната и цервикална мускулатура [Voesch и съавт., 2002]. В повечето случаи клиничната картина на МСА-П се разгръща напълно в рамките на 5 години от началото, което определя диагностициране в рамките на проследяване [Wenning и съавт., 2000]. Церебеларната симптоматика при МСА-Ц включва атактична походка, динамична атаксия, скандиран говор и очедвигателни нарушения. Преди появата на допълнителни симптоми, МСА-Ц може да бъде неразлично от идиопатичната церебеларна атаксия с късно начало с изолирана малкомозъчна симптоматика [Wenning и съавт., 2004].

1.3.3 Диагноза. Диагностични критерии

Диагнозата МСА се основава на клинична анамнеза и неврологичен преглед. Липсата на установени биомаркери при необходимостта от разгрънатата клинична картина определят късната диагноза. Допълнителни изследвания като невроизобразяване, тестове за автономна дисфункция биха могли да се използват в подкрепа на диагнозата, както и за изключване на друга патология. Настоящите критерии обособяват три степени на

сигурност при поставяне на диагнозата- дефинитивна, вероятна и възможна [Gilman и съавт., 2008].

Критерии за дефинитивна МСА

Невропатологична находка на широко разпространени и многобройни глиални цитоплазматични синуклеин съдържащи включвания, заедно с невродегенеративни промени в стриато-нигралните или оливопонтocereбеларните структури .

Критерии за вероятна МСА

1. Наличие на спорадично, прогресиращо заболяване с начало след 30 годишна възраст.
2. Автономна дисфункция, изразяваща се в инконтиненция на урина и еректилна дисфункция при мъжете или ортостатично спадане на артериалното налягане на 3-тата минута в право положение с поне 30 mm Hg систолично или 15 mm Hg диастолично.
3. Паркинсонизъм с недобър отговор на леводопа терапия (брадикинезия с ригидност, тремор или постурална нестабилност) или
4. Церебеларен синдром (локомоторна атаксия с церебеларна дизартрия, динамична атаксия или окуломоторна дисфункция)

Критерии за възможна МСА

1. Наличие на спорадично, прогресиращо заболяване с начало след 30 годишна възраст.

2. Паркинсонизъм (брадикинезия с ригидност, тремор или постурална нестабилност) или церебеларен синдром (локомоторна атаксия с церебеларна дизартрия, динамична атаксия или окуломоторна дисфункция) и

3. Най-малко един белег на автономна дисфункция (необясними по друг начин императивни позиви за уриниране, ретенция на урината, еректилна дисфункция при мъжете или значителен спад на артериалното налягане в право положение, което обаче не е достатъчно изразено за да покрие критериите за ортостатична хипотония в критериите за вероятна МСА) и

4. Поне един допълнителен белег на заболяването.

- Допълнителни белези за МСА-П или МСА-Ц
 - Положителен Бабински с хиперрефлексия
 - Стридор
- Допълнителни белези за МСА-П
 - Бързопрогресиращ паркинсонизъм
 - Лош отговор към леводопа
 - Постурална нестабилност с поява до 3 години от началото на двигателната симптоматика
 - Локомоторна атаксия, церебеларна дизартрия, динамична атаксия или очедвигателна дисфункция
 - Дисфагия до 5 год от началото на двигателната симптоматика.
 - Атрофия на путамена, средните малкомозъчни крачета, моста или малкия мозък на МРТ

- Хипометаболизъм в путамена, мозъчния ствол или малкия мозък при FDG-PET
- Допълнителни белези за МСА-Ц
 - Паркинсонизъм (брадикинезия и ригидност)
 - Атрофия на путамена, средните малкомозъчни крачета, моста или малкия мозък на МРТ
 - Хипометаболизъм в путамена при FDG-PET изследване
 - Постсинаптична нигростриатална допаминергична денервация при SPECT или PET.
- Белези, в подкрепа на диагнозата МСА (red flags):
 - Орофациална дистония
 - Антероколис
 - Тежка лордоза или сколиоза
 - Контрактури на ръцете и стъпалата
 - Тежка дисфония
 - Тежка дизартрия
 - Хъркане
 - Студени ръце и крака
 - Патологичен смях и плач
 - Миоклонии
- Белези, които не са в подкрепа на диагнозата МСА:
 - Класически паркинсонов тремор

- Клинично значима невропатия
- Халюцинации, които не са медикаментозно обусловени
- Начало на заболяването след 75 годишна възраст
- Фамилност за церебеларна атаксия или паркинсонизъм
- Деменция
- Лезии в бялото мозъчно вещество, предполагащи множествена склероза

На магнитно-резонансната томография (МРТ) при МСА може да се визуализира оливопонтocereбеларна атрофия, както и атрофия на путамена в напреднали стадии, която корелира клинично с тежестта на двигателните нарушения [Schrag и съавт., 2000]. Освен това е възможно да се наблюдават хиперинтенсни в T2 промени в понса и средното малкомозъчно краче като отражение на дегенерацията на понтocereбеларните влакна. В някои случаи понтocereбеларната атрофия е кръсиформена, което се визуализира като т.н. „hot cross bun“ [Schrag и съавт., 2000]. Функционалните невроизобразяващи методи са поинформативни, но по-слабо застъпени изследвания в клиничната практика. Най-общо изобразяването чрез т.нар DaTSCAN с инжектиране на пресинаптичния лиганд флуородопа не може да разграничи в достатъчна степен ПБ от МСА, тъй като и при двете е налице дегенерация на пресинаптичния допаминергичен неврон [Burn и съавт., 1994]. SPECT изследване с ¹²³I-iodobenzamide като D₂ рецепторен лиганд е по-полезен за разграничаване на двете заболявания като се отчита намалено натрупване на радиофармацевтика в стриатума при пациенти с вероятна МСА за разлика от болни с ПБ и здрави контроли [Schulz и съавт., 1994; Brücke и съавт., 1993]. Намалено натрупване на ¹²³I-iodobenzamide в стриатума обаче, се отчита и при ПСП, което ограничава значението на този метод за ранна диагноза на МСА. Широко разпространени функционални

нарушения при МСА-Ц се изобразяват чрез ПЕТ изследване с ^{18}F -флуордезоксиглюкоза [Gilman и съавт., 1994]. Най-изявени са хипометаболитните промени в ствола и малкия мозък, но такива са налице и в базалните ганглии и кората. Визуализирането на сърдечната симпатикусова инервация с помощта на ^{123}I -metaiodobenzylguanidine сцинтиграфия може да разграничи ПБ от МСА и ПСП. При ПБ за разлика от МСА и ПСП се отчита липса на лигандно свързване като отражение на постганглионарна симпатикова денервация [Braune, 2001].

1.3.4 Когнитивни нарушения при МСА

Според настоящите диагностични критерии деменцията е изключващ критерий за диагнозата МСА. В последно време обаче, нарастващ брой изследвания сочат, че когнитивните нарушения при МСА са по-чести отколкото се е смятало досега и се срещат в различна тежест при 20- 40% от пациентите [Kawai и съавт., 2008; Brown и съавт., 2010; Sigi и съавт., 2013]. Честотата на леките, умерени и тежки когнитивни нарушения при патологично верифицирана МСА достига съответно 22%, 2% и 0,5% [Wenning и съавт., 1997]. Времето от поставянето на диагнозата МСА до изявата на клинично значими когнитивни нарушения е средно 7 години [O'Sullivan и съавт., 2001]. Описани са, обаче и ранни такива като в редки случаи прогресията им дори изпреварва тази на моторния дефицит [Kitayama и съавт., 2009; Konagaya и съавт., 1999; O'Sullivan и съавт., 2008]. Проучване сред пациенти с давност на заболяването повече от 8 години сочи наличие на когнитивни нарушения в почти 50% от случаите, което предполага, че ако заболяването не беше с толкова кратка преживяемост общата честота на деменция би била сравнима с тази при ПБ [Brown и съавт., 2010; Hely и съавт., 2008; de Lau и съавт., 2005]. Някои автори докладват наличие на деменция в около 14-16% от пациентите с МСА [O'Sullivan и съавт.,

2008, Wenning и съавт., 2000]. Въпреки растящия брой публикации по темата, все още не е изяснен профила на когнитивни нарушения при МСА, което да доведе до въвеждане на диагностични критерии за когнитивно нарушение и деменция при това заболяване. Причините са няколко. От една страна голяма част от проучвания при патологично верифицирани случаи на МСА не предоставят данни за когнитивните нарушения. От друга страна изследванията върху когнитивните нарушения при МСА изключват пациенти с деменция в съображение с действащите диагностични критерии.

Спектърът на когнитивни нарушения при МСА варира от дискретен дефицит в една когнитивна сфера до засягане на множество такива, в някои случаи с изява на деменция. Най-често се касае за фронтален дисекзекутивен синдром, но засягане на паметта и зрително-пространствените функции също се наблюдава в нередки случаи [Stankovic и съавт., 2014]. Някои проучвания сочат, че нарушение в екзекутивните функции засяга до 50% от пациентите с МСА [Brown и съавт., 2010; Lyoo и съавт., 2008; Siri и съавт., 2013]. Те се изразяват в нарушена семантична и вербална флуентност, персеверативно поведение, разнообразни затруднения при решаване на задачи, дефицити в когнитивната флексибилност, инхибицията, вниманието и работната памет [Dujardin и съавт., 2003; Као и съавт., 2009; Kawai и съавт., 2008]. Нарушенията във вниманието и работната памет при МСА са подобни на тези при други заболявания протичащи с паркинсонизъм [Brown и съавт., 2010; Као и съавт., 2009; Siri и съавт., 2013]. Паметови нарушения се срещат при около 66 % от пациентите, като най-често засегнати са непосредственото и отдалечено свободно припомняне и по-рядко вербалното заучаване и разпознаването [Brown и съавт., 2010; Kim и съавт., 2013; Lyoo и съавт., 2008; Siri и съавт., 2013]. Противоречиви са данните относно нарушенията в зрително-пространствените

функции и конструкционните способности при пациентите с МСА в сравнение със здрави контроли. Докато някои проучвания отчитат зрително-пространствени нарушения свързани с прогресията на МСА, други отричат тяхното съществуване дори при пациенти с тежък двигателен дефицит в напреднал стадий на заболяването [Вак и съавт., 2006; Brown и съавт., 2010; Kim и съавт., 2013; Kawai и съавт., 2008; Soliveri и съавт., 2000]. Езиковите способности като спонтанна реч, повторение, синтаксис и лексикограматични функции в повечето случаи са съхранени [Као и съавт., 2009]. Въпреки това, нарушение в назоваването се отчита в едно проучване сравняващо дементни и недементни пациенти с МСА, което може да се интерпретира като въвличане на корови структури с прогресията на заболяването [Kim и съавт., 2013].

1.3.4.1 Когнитивни нарушения при МСА-П

Повечето невропсихологични изследвания са проведени при пациенти с МСА-П. Нарушение на езекутивните функции се отчита в около 40% от случаите. Най-често се касае за забавена скорост на мисловния процес, затруднено решаване на задачи, превключване от една стратегия на друга, нарушена когнитивна флексибилност, абстрактно мислене и тенденция към персеверации. Нарушения в концептуализацията и инхибицията не се докладват често. При пациентите с МСА-П се отчита намалена вербална флуентност в сравнение със здрави контроли. По отношение на паметта е налице изразен дефицит при самостоятелното непосредствено припомняне, докато разпознаването е засегнато в по-малка степен. Зрително-пространствените и зрително-конструктивните способности също са засегнати при МСА-П. Все още не е ясно дали паметовите и зрително-пространствените дефицити не се дължат на съществуващите

екзекутивни нарушения. Установява се засягане на вниманието и работната памет в различна степен [Stankovic и съавт., 2014].

1.3.4.2. Когнитивни нарушения при МСА-Ц

Сравнително малко и противоречиви са изследванията върху когнитивните нарушения при МСА-Ц. Нарушено представяне на скрининг теста за когнитивни нарушения от член тип Frontal Assessment Battery (FAB), както и на теста ТМТ се наблюдава при около половината пациенти с МСА-Ц. Публикации, включващи други тестове за екзекутивни функции като Wisconsin Card Sorting Test (WCST) и теста на Струп представят противоречиви данни. Умерено намаление на вербалната флуентност се отчита при МСА-Ц в сравнение със здрави контроли, но не и след отчитане на депресивните прояви и тревожността [Balas и съавт., 2010]. Дефицит в заучаването на информация е най-често докладвания паметов дефицит при МСА-Ц, докато данните за нарушения в припомнянето и разпознаването също са противоречиви. Нарушението в кодирането и складирането на информация при МСА-Ц се свързва с т.нар. „**cerebellar cognitive affective syndrome.**” [Schmahmann и съавт., 1998]. Противоречиви са данните и за нарушения във вниманието и зрително-пространствените способности при МСА-Ц [Burk и съавт., 2006; Chang и съавт., 2009; Siri и съавт., 2013; Stankovic и съавт., 2014].

1.3.5 Анатомични корелации на когнитивните нарушения при МСА

Съществуват две хипотези, с които могат да се обяснят когнитивните нарушения при МСА. Първата е в подкрепа на концепцията за „подкорова деменция“. При този модел когнитивните дефицити при МСА-П се обясняват с нарушенията на стриато-палидо-таламо-кортикалните кръгове, водещи до деаферентация на префронталната кора, а тези

при МСА-Ц- с участието на малкия мозък в организацията на висшите корови функции чрез връзките му с кората. В подкрепа на тази хипотеза е лонгитудиналното МРТ проучване на прогресията на атрофията при МСА. Авторите установяват, че малката продължителност на заболяването корелира с прогресия на атрофията в стриатума, докато по-голяма продължителност на боледуване корелира с корова и цереберална атрофия, което предполага, че ранна дегенерация на базалните ганглии определя късната корова атрофия [Brenneis и съавт., 2007]. В тази връзка Raviour и съавтори намират корелация между атрофията на подкорови структури- понс, среден мозък и церебелум и нарушенията в различни когнитивни сфери и общото когнитивно функциониране, така както се установява корелация между малкомозъчната хипоперфузия и зрително-пространствените нарушения при МСА-Ц [Raviour и съавт., 2006; Kawai и съавт., 2008].

Втората хипотеза за когнитивните нарушения при МСА е в подкрепа на допълнително първично корово засягане, позовавайки се на патоанатомични и невроизобразяващи данни за атрофия, обхващаща основно фронталните дялове, и в по-малка степен темпоралните и париетални дялове. За разлика от атрофията на челните дялове, тази на темпоралните се наблюдава при случаи на МСА с особено голяма давност на заболяването. В потвърждение на патоанатомичните данни са и тези от невроизобразяващите изследвания. Повечето проучвания с МРТ при МСА обособяват характерен тип на префронтална, фронтална, темпорална и париетална атрофия, която се потвърждава и чрез ПЕТ изследване с флуорозезоксиглюкоза. Луоо и съавтори доказват, че с прогресията на заболяването хипометаболитните промени се разпространяват от фронталната кора към парието-темпоралните региони. Те обвързват ранния дисекезутивен синдром с дисфункция на медиалната и дорзолатерална фронтална кора,

ранните паметови нарушения (които са от подкорков тип) с хипометаболизъм на префронталната кора и гирус инфериор на фронталния дял, а появата на зрително-пространствени нарушения с обхващане на парието-темпоралните региони в по-късните стадии на МСА [Lyoо и съавт., 2008].

1.3.6 Невропсихиатрични нарушения при МСА

Депресия, апатия и тревожност са често срещани психиатрични симптоми при МСА, които допринасят съществено за ексекутивните, паметовите и зрително-пространствените нарушения в някои проучвания [Balas и съавт., 2010; Kim и съавт., 2013; Siri и съавт., 2013]. Лека степен на депресия се среща в 40-85% от пациентите, а около 30% са с умерена към тежка депресия [Bengud-Larson и съавт., 2005; Kollensperger и съавт., 2010]. Тревожни са около 40% от пациентите с МСА [Schrag и съавт., 2010]. Някои автори отчитат лека дисоциация на психиатричните прояви в зависимост от двигателния подтип на МСА, като депресията е по-честа при МСА-П, а тревожността е по-характерна за МСА-Ц [Balas и съавт., 2010; Chang и съавт., 2009; Siri и съавт., 2013]. Апатията също е често срещан психиатричен симптом като засяга около 65% от пациентите с МСА [Colosimo и съавт., 2010; Stankovic и съавт., 2014].

1.4 Прогресивна супрануклеарна офталмопареза

1.4.1 Общи данни

Прогресивната супрануклеарна офталмопареза (ПСП) е невродегенеративно заболяване, което се характеризира с ранно изявена постурална нестабилност, вертикална супрануклеарна погледна пареза, допа-резистентен акинетично-ригиден синдром, засягащ аксиалната мускулатура, ранна псевдобулбарна дизартия и дисфагия и тежка фронтална

дисфункция. Тази клиника се свързва с най-честата фенотипна изява на заболяването – ПСП-синдром на Ричардсън (ПСП-РС) [Litvan и съавт., 1996a]. Болестността се изчислява на 6-10% от всички случаи с паркинсонизъм или 6-7 /100 000, което я прави втората по честота причина за дегенеративен паркинсонизъм след идиопатичната болест на Паркинсон [Nath и съавт., 2001]. Средната възраст на начало на заболяването е 63 години с вариация от 55 до 70 години, като не са докладвани случаи на ПСП с начало под 40 годишна възраст. Патоанатомично се наблюдават отлагания от хиперфосфорилиран тау-протеин в субталамичното ядро, палидума, червеното ядро, черната субстанция, стриатума, тегменгума, окуломоторните ядра, продълговатия мозък и н. дентатус [Lubarsky и съавт., 2008].

1.4.2 Клинична картина

ПСП се изявява с няколко клинични фенотипа. ПСП –синдром на Ричардсън е „класическата” форма на заболяването. Най-честите начални симптоми са постурална нестабилност и необясними падания назад без загуба на съзнание. Характерна е по-скоро аксиалната ригидност, а наличието на ретроколис е честа проява на дистония. Вертикалната супрануклеарна пареза в посока надолу, която е с голяма диагностична стойност в повечето случаи е късен симптом на заболяването. Ранни очни симптоми включват замъглено зрение, забавени вертикални сакади, фотофобия и блефароспазъм. Други типични и сравнително ранни симптоми са дизартрия и дисфагия. При мнозинството болни са налице и прояви на фронтална дисфункция като изразен дисекзекутивен синдром, апатия, а в някои от случаите се наблюдава и т.нар “знак на ръкопляскането”, който е израз на персеверативно двигателно поведение. Повечето

пациенти губят явтономност 3-4 години след диагнозата, а чести причини за смърт са аспирационна пневмония, дихателна недостатъчност и белодробна тромбоемболия.

ПСП – паркинсонизъм се среща при около 1/3 от пациентите с ПСП и има по-бавна еволюция в сравнение с ПСП – синдром на Ричардсън. Клиниката наподобява тази при ПБ. Характерни са брадикинезия, ригидност, тремор, асиметрично начало, нормални очни движения и отчетливо, но бързопреходно повлияване от леводопа. Падания и когнитивни нарушения се появяват по-късно в сравнение с класическата форма на ПСП. Двата фенотипа са клинично разграничими в първите 2 години, но след 6 годишно проследяване симптоматиката се припокрива. Патоанатомично пациентите с ПСП – паркинсонизъм са с по-малко тау отлагания в сравнение с ПСП – синдром на Ричардсън [Barsottini и съавт., 2010].

При фенотипа ПСП – чиста акинезия с фрийзинг феномен клиничната картина включва прогресиращо нарушение на походката с колебание при тръгване, последващ фрийзинг феномен на походката, речта или писането, липса на тремор, ридигност, деменция или нарушение на очните движения през първите 5 години на болестта. Класическите симптоми на ПСП могат да се появят късно в хода на болестта или дори да липсват. Трябва да се има предвид, че изолирано замръзване на походката може да е част от клиничната картина на някои други заболявания като подкорова мозъчно-съдова болест, ПБ и деменция с телца на Леви. Тау- патологията е с по-ограничено разпространение и се описва като палидо-нигро-луизиална, което е причина и за по-добрата прогноза при този фенотип [Barsottini и съавт., 2010].

ПСП – прогресивна неплавна афазия е много рядка форма на заболяването. Описват се неплавна спонтанна реч, колебания, фонемни грешки и аграматизъм.

Невропсихологичният профил е сходен с този на други пациенти с прогресивна неплавна афазия. При пациентите с ПСП – прогресивна неплавна афазия се наблюдават по-изразени дефицити в епизодичната памет и праксиса в сравнение с тези с прогресивна неплавна афазия. За тях е характерна и по-леко изразена атрофия на средния мозък за сметка на по-манифестна атрофия на префронталната кора. Като цяло прогресивната неплавна афазия е част от клиничния спектър на фронтотемпоралната деменция, но има малък брой пациенти с прогресивна неплавна афазия и подлежаща ПСП тау-патология [Williams и съавт., 2009; Rohrer и съавт., 2010]. ПСП – кортикобазален синдром също е много рядка форма на заболяването и се характеризира с прогресивна, асиметрична апраксия, кортикален сензорен дефицит, феномен на чуждия крайник, внезапна дистония на крайник и брадикинезия, неповлияваща се от леводопа. Няколко проучвания показват, че само 50% от случаите с кортикобазален синдром се дължат на кортикобазална дегенерация. При патологично проучване на пациенти с кортикобазален синдром се установяват значителен брой различни подлежащи заболявания като ПСП, ФТД и БА [Lubarsky и съавт., 2008; Ludolph и съавт., 2009; Williams и съавт., 2009].

ПСП – церебеларен вариант е много рядка фенотипна проява. Kanazawa и съавтори описват церебеларна атаксия като начален или основен симптом при 3 от 22 японски пациента с ПСП [Kanazawa и съавт., 2009].

1.4.3 Диагноза. Диагностични критерии

ПСП често остава недиагностицирана основно за сметка на ПБ, като по-малко от половина от пациентите с патологично верифицирана ПСП получават съответна клинична диагноза. Настоящите диагностични критерии - The National Institute of Neurological Disorders and Stroke/ Society for PSP (NINDS/SPSP) criteria са с ниска чувствителност и

допринасят за диагнозата на едва 50-70% от пациентите в първите 3 години на заболяването [Santacruz и съавт., 1998]. Една от причините е, че тези диагностични критерии са насочени само към фенотипа ПСП- синдром на Ричардсън. Според споменатите критерии, ПСП се диагностицира като възможна, вероятна и дефинитивна [Litvan и съавт., 1996 b].

Дефинитивната диагноза изисква хистопатологична верификация пост мортем при клинично възможна или вероятна ПСП.

Вероятна ПСП

1. Постепенно прогресиращо заболяване с начало след 40 годишна възраст
2. Вертикална погледна пареза (в посока нагоре/надолу) и изразена постурална нестабилност с падания през първата година от началото на заболяването.
3. Липса на други заболявания, които могат да обяснят наличната симптоматика (вж. изключващи критерии).

Възможна ПСП

1. Постепенно прогресиращо заболяване с начало след 40 годишна възраст
2. Вертикална погледна пареза (в посока нагоре/надолу) или изразена постурална нестабилност с падания през първата година от началото на заболяването.
3. Липса на други заболявания, които могат да обяснят наличната симптоматика (вж. изключващи критерии).

Изключващи критерии:

- Анамнеза за прекаран енцефалит
- Синдром на чуждия крайник, кортикален сензорен дефицит, фокална фронтална или темпоропариятална атрофия
- Халюцинации или налудности, които не са свързани с допаминергична терапия.
- Корова деменция по типа на БА(тежка амнезия и афазия или агнозия)
- Изразени ранни малкомозъчни симптоми или изразена ранна автономна дисфункция (хипотония и уринарни смущения)
- Тежки асиметрични паркинсонови белези (напр. брадикинезия)
- Невроизобразяващи данни за съответна структурна лезия (напр. инсулт в базалните ганглии или мозъчния ствол, лобарна атрофия).
- Болест на Whipple, потвърдена с PCR, ако е необходимо.

Подкрепящи критерии:

- Симетрична акинезия или ригидност, по-изразена за проксималната отколкото за дисталната мускулатура.
- Абнормна поза на врата- особено ретроколис.
- Незадоволителен или липсващ отговор на паркинсонизма на леводопа терапията.
- Ранна дисфагия и дизартрия.
- Ранно начало на когнитивни нарушения, включващи поне 2 от следните симптоми: апатия, нарушено абстрактно мислене, намалена вербална флуентност, имитиращо поведение или белези, характерни за фронтална лезия.

Липсата на конкретен биологичен маркер прави диагнозата изключително клинична, поради което тя се поставя сравнително късно, при вече разгърната клиника -

около 3,6- 4,9 години след началото на заболяването [Nath и съавт., 2001]. Обсъждат се нови критерии, които да подобрят диагностичната чувствителност - The Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) criteria [Respondek и съавт., 2013].

Магнитно-резонансната томография има известна роля в разграничаването на атипичните паркинсонови синдроми. Описаните структурни промени на МРТ, обаче не допринасят особено за ранната диагноза, тъй като са характерни за късните стадии [Schrag и съавт., 2000; Quattrone и съавт., 2008]. Голяма част от МРТ проучванията при пациентите с ПСП демонстрират изразена атрофия на средния мозък, дилатация на третия вентрикул, хиперинтенсни лезии около Силвиевия акведукт в T2 и фронтална и темпорална атрофия. Атрофията на ростралния тегментум, понтинната основа и малкия мозък на сагитален срез, известни като „знака на колиброто“ се наблюдава при голям процент от болните от ПСП и особено тези с ПСП- РС [Оба и съавт., 2005]. Друг характерен за ПСП образ е т.нар „знак на Мики Маус“, който отразява намалението на предно-задния диаметър на средния мозък на нивото на colliculi superior на тектума на аксиален срез [Righini и съавт., 2004]. Функционалните методи за изобразяване на пресинаптичните допаминергични неврони чрез визуализиране на свързването с 18F-допа или допаминовия транспортер са с ниска специфичност по отношение диференцирането на атипичен паркинсонизъм от ПБ, поради факта, че при всички тях е налице пресинаптичен допаминергичен дефицит [Brooks, 2010]. Въпреки това има и някои специфики. Докато при ПБ се визуализира намалено натрупване на радиофармацевтика предимно в задната част на контралатералния на засеганата страна путамен и по-леко засягане на ипсилатералното опашато ядро, при ПСП DaTSCAN визуализира намалено натрупване на радиофармацевтика в еднаква степен както в опашатото ядро така и в

путамен [Antonini и съавт., 2003; Felicio и съавт., 2009]. Визуализирането на постсинаптичните допаминергични неврони има по-висока стойност при диференциране на ПСП от ПБ [Vohnen и съавт., 2003]. При ПСП за разлика от ПБ се установява намалено натрупване на 123I-йодбензамид в стриатума, което обаче се среща и при други атипични паркинсонови синдроми като МСА. Характерно за ПСП-РС е изразеното намаление на глюкозния метоболизъм в таламуса и фронталната кора [Srulijes и съавт., 2012].

1.4.4 Когнитивни нарушения при ПСП

Когнитивни и поведенчески нарушения са характерни дори за ранните стадии на ПСП, като при около 10 % от пациентите те са начален симптом [Bensimon и съавт., 2009]. Близко 80% са с наличен когнитивен дефицит още при първата невропсихологична оценка, а около 70% от пациентите развиват деменция в хода на заболяването [Pillon и съавт., 1991; Daniel и съавт., 1995].

ПСП е считана за модел на деменция от подкоров тип, която представлява клиничен синдром, характеризиращ се със забавеност на мисловните процеси, нарушено внимание и извличане на информация, апатия на фона на липсата на дефицити от коров тип като афазия, агнозия и апраксия [Albert и съавт., 1974]. Среща се при заболявания със засягане предимно на подкорови структури (таламус, базални ганглии, стволони ядра) и относително съхранена мозъчна кора. Профилът на когнитивни нарушения при ПСП се счита за различен от този при коровите деменции. Това различие, обаче напоследък е противоречиво имайки предвид нарастващия брой публикации, в които се докладват нарушения в когнитивни сфери, първоначално смятани за нетипични за ПСП.

Немного проучвания с малък брой пациенти с ПСП доказват наличието на поведенчески нарушения - апатия, раздразнителност, инфантилност и импулсивност, дефицит в тестовете за внимание и езекутивни функции, паметови нарушения, както и зрително-пространствени нарушения, нарушено назоваване [Bak и съавт., 2005; Kaat и съавт., 2007; Paviour, и съавт., 2005; Cotelli и съавт., 2006; Robbins, и съавт., 1994]. Най-характерен за профила на когнитивните нарушения при ПСП е тежкият дисекзекутивен синдром, който се свързва с фронтална дисфункция. Установява се при около 75% от пациентите с ПСП и е ранен симптом [Gerstenecker и съавт., 2013]. Дисекзекутивният синдром при ПСП е по-тежко изразен в сравнение с всички други заболявания, характеризиращи се със засягане на базалните ганглии.

В едно от малкото проучвания върху голям брой пациенти с ПСП се установява нарушение в тестовете за оценка на езекутивни функции при 70-90% от болните [Brown и съавт., 2010; Kaat и съавт., 2007]. В случая е използван скрининг тест за нарушения от челен тип (FAB), който включва оценка на концептуализация, фонемна флуентност, моторен тест на Лурия, инхибиция и интерференция на двигателни команди. В друго проучване при близо 200 пациента с ПСП тези резултати се потвърждават, като около 75% от болните демонстрират по-нисък от установения за нормалното население резултат на FAB [Gerstenecker и съавт., 2013]. Освен това пациентите с ПСП демонстрират съпоставими, ако не и по-лоши резултати с пациенти с деменция при ПБ, ДТЛ и БА на подskalата инициация/персеверация на Dementia Rating Scale (DRS) - друг тест, който е често използван за скрининг на езекутивни нарушения [Aarsland и съавт., 2003]. Най-съществени нарушения са установени в тестовете за фонемна и категориална вербална флуентност, като за разлика от БА, при ПСП по-засегнато е фонемното отколкото

категориалното генериране. Това корелира с по-големия егзекутивен товар на теста за фонемна флуентност [Вак и съавт., 2005; Cotelli и съавт., 2006]. В тази връзка Ritman и съавтори установяват, че тестът за фонемна флуентност може да разграничи ПСП-РС от ПБ с голяма чувствителност и специфичност (около 85%), ако се направи приблизително 3 години след началото на двигателната симптоматика [Rittman и съавт., 2013]. Най-общо казано, 7 или по-малко генерирани думи с буквата п за минута са в полза на диагнозата ПСП, докато повече от 7 думи за минута се считат индикация за друго заболяване, протичащо с паркинсонизъм [Вак и съавт., 2005b]. Изразено забавяне на когнитивните процеси също е характерно за ПСП като пациентите отговарят много бавно на зададените въпроси и решават дори най-прости задачи с голяма латенция. Това се дължи на увеличаване на времето на обработка на информацията на централно ниво и не е свързано с двигателни или поведенчески нарушения. Забавянето на мисловните процеси най-вероятно допринася и за намалената вербална флуентност, която е нарушена в по-голяма степен при ПСП отколкото при ПБ и БА, въпреки че назоваването е по-силно засегнато при БА [Pillon и съавт., 1991]. Нарушеният инхибиторен контрол и тенденцията към perseverация, които също са характерни за пациентите с ПСП могат да бъдат обяснени с някои дефицити във формирането на концепции, превключването от една стратегия към друга и решаването на задачи. Тези дефицити се обективизират чрез по-лошите резултати на пациентите с ПСП в сравнение с ПБ и МСА-П на тестове като Струп интерференция, WCST, TMT, моторните серии на Лурия. За друга проява на нарушен инхибиторен контрол могат да се считат характерните за ПСП поведенчески нарушения по типа на дезинхибираност и импулсивност (вж. невропсихиатрични нарушения при ПСП).

Характерно за пациентите с ПСП е, че обикновено се справят по-добре на тестовете за оценка на паметта, отколкото на тези, оценяващи екзекутивните функции [Aarsland и съавт., 2003; Vak и съавт., 2005; Brown и съавт., 2010]. Pillon и съавтори предполагат, че тежкият дисекзекутивен синдром най-вероятно допринася и за паметовите нарушения при тези болни, поради отчетеното драматично подобрене в условия на подпомагане и разпознаване. Това само по себе си говори за липса на същински паметов дефицит [Pillon и съавт., 1994]. Като цяло резултатите от горното проучване се потвърждават сред по-голяма кохорта в проучването на ENGENE-PSP Study Group, въпреки че очаквания характерен за подкоров тип нарушения паметов профил не се наблюдава. В него пациентите с ПСП демонстрират сравнително добро самостоятелно непосредствено и отдалечено припомняне (само 16-25% са с резултати под нормата) и само леко подобрене при подпомагане. Данните за значителна дисоциация между самостоятелното отдалечено припомняне и разпознаването на тест за вербална епизодична памет, обаче са индикация за някаква степен на дефицит в извличането на информация при тези пациенти, което потвърждава по-скоро стриато-фронталната, отколкото хипокампадна генеза на паметовите нарушения [Gerstenecker и съавт., 2013].

Разнообразни езикови нарушения са описани при пациенти с ПСП, но като цяло не са характерни. Най-често се наблюдава нарушение в генерирането на спонтанна реч наподобяващо динамична афазия [Esmonde и съавт., 1996]. Може да е налице и затруднено намиране на думи, но обикновено е в по-лека степен в сравнение с пациенти с БА. Нарушения в семантичното и синтактичното разбиране обикновено липсват.

Според едно проучване честотата на засягане на зрително-пространствените функции при ПСП достига 60% [Vak и съавт., 2005]. Въпреки че в литературата често се

докладват подобни нарушения, липсва систематичен подход при тяхното изследване. Освен това интерпретацията на резултатите от тестовете за зрително-пространствени способности, които представляват комплексни задачи е затруднена поради възможното влияние на моторния дефицит, нарушените погледни движения и екзекутивни функции при ПСП. По-ранни изследвания върху малък брой пациенти с ПСП докладват нарушения в зрителното търсене, проследяване и внимание [Rafal и съавт., 1988]. В едно от малкото целенасочени проучвания върху зрително-пространствените функции при атипичните паркинсонови синдроми, Вак и съавтори установяват леки по степен нарушения при пациентите с ПСП, които корелират с общия когнитивен спад и тежестта на очедвигателния дефицит. Докладваните нарушения в тестовете за зрително-пространствени функции авторите обясняват основно с дисекзекутивния синдром и затрудненото зрително търсене, свързано с вертикална погледна пареза при сравнително добро справяне с по-сложни задачи, чувствителни при оценка на зрително-пространствени нарушения [Вак и съавт., 2006]. Проучването на Schofield и съавтори, което изследва корелацията между невропатологичните промени пост мортем с нарушения в различни когнитивни сфери при ПСП-РС обаче, свързва наличните зрително-пространствени нарушения с невронална загуба и отлагания на тау-протеин в гирус супрамаргиналис [Schofield и съавт., 2012].

1.4.5 Невроанатомични корелации на когнитивните нарушения при ПСП

Преобладаващата част от проведените до скоро ин виво и невропатологични изследвания при ПСП свързват когнитивните нарушения основно със стриато-фронтална дисфункция. Учудващо обаче, едно по-ново патоанатомично проучване установява корелация между общия когнитивен статус и степента на отлагане на тау протеин в гирус

супрамаргиналис, а не в очаквания фронтален дял. Авторите свързват дисекзекутивния синдром със засягане на дорзолатералната фронтална кора, езиковите нарушения с перириналната кора и зрително-пространствените нарушения с гирус супрамаргиналис [Schofield и съавт., 2012].

1.4.6 Невропсихиатрични нарушения при ПСП

Апатията е най-честото и характерно психиатрично нарушение при ПСП. Среща се в около 90% от пациентите [Litvan и съавт., 1996c]. В много от случаите апатията е и най-ранен симптом, понякога дори предшестваш диагнозата. В случая трябва да се има предвид и честото погрешно диагностициране на депресия вместо апатия.

Липсата на самостоятелно направлявано поведение, което не е функция на стимули от заобикалящата среда при някои от пациентите с ПСП се счита като резултат от силно намаления инхибиторен контрол на фронталните дялове. Пациентите имитират жестовете на други хора, посягат и хващат неволево предмети поставени пред тях. Липсва критичност към поведенческите нарушения. Друга проява на намалена инхибиция е и затруднението в подтискането на веднъж стартирана автоматизирана двигателна програма- т.н. “знак на ръкопляскането“, който се счита за специфичен за ПСП [Slachevsky и съавт., 2002]. Чести прояви на импулсивност и дезинхибираност са изразена припряност, склонност към хазартно поведение, компулсивно преяждане, хиперсексуалност, агресия и гняв [Burgell и съавт., 2014]. За около 50% от пациентите с ПСП е характерна поне една проява на антисоциално поведение като физическа агресия (30%), хиперсексуалност (30%), незачитане на правилата за движение по пътищата (30%), уриниране на публични места (10%).

1.5 Деменция с телца на Леви

1.5.1 Общи данни

Деменцията с телца на Леви (ДТЛ) е невродегенеративно заболяване, което се характеризира клинично с деменция, флукутации във вниманието, халюцинации и паркинсонизъм в различни съчетания на симптомите. За клиничната практика е важно разграничаването на ДТЛ от други заболявания, протичащи с деменция поради наличието на реакции на невролептична свръхчувствителност, свързани с увеличена заболеваемост и смъртност при тези пациенти. От друга страна лечението с антихолинестеразни медикаменти значително подобрява когнитивните и невропсихиатрични симптоми, което прави ДТЛ едно от „най- благодатните“ за медикаментозно повлияване невродегенеративни заболявания [McKeith и съавт., 2004a]. Според някои проучвания ДТЛ засяга 0-5% от общата популация и е причина за 0-30.5% от случаите на деменция. Това я определя като втората по честота деменция от дегенеративен тип след БА [Zucca и съавт., 2005]. Средната възраст на начало на заболяването е 75 години с вариация от 50 до 80 и малко по-често засягане на мъжкия пол [Ransmayr, 2000]. Средната преживяемост при ДТЛ е по-малка от тази при БА и се изчислява на 7,3 год. [Williams MM и съавт., 2006]. ДТЛ се причислява към групата на синуклеинопатиите. Могат да се разграничат 3 различни стадия на разпространение на алфасинуклеиновите отлагания - със стволова локализация, преходен тип и корово разпространение [McKeith и съавт., 2005]. При голяма част от пациентите с ДТЛ освен отлагане на алфасинуклеин се наблюдава и съпътстващо кортикално отлагане на Алцхаймеров тип патология под формата на бета-амилоидни плаки [Migga и съавт., 1991]. От друга страна отлагане на алфасинуклеин в амигдалата се наблюдава при пациенти с клинична и патологична диагноза БА. В тази

връзка въз основа на съчетанието и преобладаването на синуклеинова и/или тау патология биха могли да се обособят 4 фенотипа- чиста форма на ДТЛ, ДТЛ+БА, БА+синуклеинови отлагания в амигдалата и чиста форма на БА. Тази припокриваща се патология модифицира и клиничната картина на двете заболявания. Би могло да се каже, че от гледна точка на клиничната презентация и патоморфологичната находка, ДТЛ е междинно заболяване между БА и ПБ. Чистата форма на ДТЛ има клинична изява сходна по-скоро с деменция при ПБ, отколкото с БА –дисекзекутивните нарушения преобладават над паметовия дефицит. За пациентите с патологична диагноза ДТЛ+БА е характерен по-бърз когнитивен спад, по-изразени паметови нарушения и по-малка преживяемост [McCann и съавт., 2014].

1.5.2 Клинична картина

Наличие на деменция е задължително за диагнозата ДТЛ, а в много случаи е и начален симптом на заболяването. Според DMS IV критериите деменция представлява придобит спад в няколко когнитивни сфери, изявен в такава степен, че да наруши самостоятелното функциониране на индивида. При повечето пациенти са налице повтарящи се епизоди на обърканост на фона на прогресиращ когнитивен спад. Сред основните симптоми на ДТЛ с най-ранна изява в предементния стадий са зрителните халюцинации (77%), следвани от паркинсонизъм (60%) и на последно място флукуации в когницията (43%). Зрителните халюцинации са много чест начален симптом при ДТЛ – срещат се при около 45% от пациентите за разлика от БА, където същите са начален симптом само в 3% [Auning и съавт., 2011]. Те са повтарящи се, детайлни и живи и предизвикват емоционални реакции на страх, забавление или безразличие. Обикновено болните са критични към нереалността на тези епизоди [Mosimann и съавт., 2006]. Barnes и

съавтори предполагат, че в генезата на халюцинациите стои комбинация от нереална перцепция на заобикалящите стимули с недостатъчно детайлно припомняне на предишен опит в съчетание с интактна способност за генериране на образи [Barnes и съавт., 2003]. Наличието на зрителни халюцинации при ДТЛ корелира с по-изразен дефицит на ацетилхолин в кората и са предиктор за добър отговор към антихолинестеразни медикаменти [McKeith и съавт., 2004b]. Делюзии се срещат при малко повече от 50% от пациентите при поставяне на диагнозата и при около 65% в хода на заболяването. Те са по-чести при ДТЛ отколкото при ПБД и БА. Паркинсонизъм имат 25-50% от пациентите с ДТЛ при поставяне на диагнозата, а в хода на заболяването процентът нараства на 75-80%. Видно е, че в около 25% от случаите паркинсонизъм при ДТЛ не се установява. Според едно проспективно клиникопатологично проучване обаче, липсата на паркинсонизъм се явява основна причина за „пропускане“ на диагнозата [McKeith и съавт., 2000, McKeith и съавт., 2004a]. Първоначалните предположения, че паркинсонизмът при ДТЛ е лек не намират потвърждение при по-нататъшни проучвания, които установяват тежест и прогресия на моторния дефицит сходен с този на недементни пациенти с ПБ [Ballard и съавт., 2000]. Паркинсонизмът при ДТЛ е с тенденция към засягане на аксиалната мускулатура - по-изразена постурална нестабилност и лицева хипомимия в сравнение с ПБ и по-рядко тремор [McKeith и съавт., 2004a]. Леводопа терапията на двигателните нарушения е по-малко ефективна отколкото при ПБ, но някои проучвания показват задоволителни резултати [Molloy и съавт., 2005].

Флукуациите в когницията са друг основен симптом, който спъва диагнозата ДТЛ. От една страна флукуациите са сравнително специфични за ДТЛ - срещат се при 63% от пациентите за разлика от БА и възрастното население, при които се срещат съответно при

12% и 0,5%. От друга страна те са симптом, който се диагностицира с голяма вариабилност от различните невролози като слабото им разпознаване намалява чувствителността на диагнозата. Най-общо флукуациите се описват като редуване на периоди на обърканост, нарушено внимание и несвързана реч с периоди на относителна адекватност и възможност за изпълнение на задачи. Характерни са и епизоди на сънливост, нарушено възприятие на заобикалящата среда, „втренчен“ / „празен поглед“ в пространството [McKeith и съавт., 1996]. Флукуациите могат да се извяват в рамките на минути, часове или дни. В опит за определяне на най-специфичните характеристики на флукуациите, които да разграничат ДТЛ от БА, Ferman и съавтори разработват скала, която оценява следните симптоми [Ferman и съавт., 2004].

- повишена дневна сънливост, въпреки достатъчен нощен сън;
- дневен сън (преди 19.00 ч) в рамките на 2 или повече часа;
- празен поглед в пространството с голяма продължителност
- моменти на несвързани, дезорганизирани, нелогични мисли или действия.

Наличието на 3 или 4 от горните симптоми са в подкрепа на диагнозата ДТЛ [Ferman и съавт., 2004]. Характерни за ДТЛ са поведенческите нарушения на REM съня. Те представляват парасомния, която се извява с ярки, най-често кошмарни сънища, съпроводени с прости или сложни двигателни прояви по време на REM сън. Обикновено наличието им се забелязва от партньора, който съобщава за „бълнуване“ и „движение“ по време на сън. Те често се асоциират с различни синуклеинопатии като ДТЛ, ПБ и МСА и много рядко се наблюдават при амилоидо- и таупатии [Boeve и съавт., 2001].

Нарушенията на съня най-вероятно допринасят и за флукуациите при ДТЛ, а тяхното лечение би могло да подобри и качеството на живот [Ferman и съавт., 2001]. Друг чест

симптом, който се среща при 30-50% от пациентите с ДТЛ е невролептичната свръхчувствителност. Характеризира се с остро нарушение на когницията, внезапна обърканост, психотични епизоди и влошаване на паркинсоновите симптоми като ригидност и акинезия при невролептично лечение [McKeith и съвт., 1992]. В някои случаи тези нарушения, включително невролептичния малигнен синдром могат да доведат до летален изход в рамките на няколко дни. Едно проучване сочи наличие на невролептична свръхчувствителност към оланзапин в 58% от случаите, и по-ниска честота при клозапин- в 11% и тиоридазин- в 6%. Предвид честата и манифестна изява на зрителни халюцинации и делюзии при болните с ДТЛ, неразпознаването на това заболяване и последващото невролептично лечение поставя голям процент от пациентите в риск от ятрогения [Aarsland и съвт., 2005]. Освен това болните с ДТЛ са с тенденция да бъдат „възбуджани от седатива“ и „събуджани от приспивателни“ [Rogan и съвт., 2002].

1.5.3 Диагноза. Диагностични критерии

Диагнозата ДТЛ се поставя въз основа на критериите на консорциума за ДТЛ [McKeith и съвт., 2005]. Дефинитивна диагноза изисква изпълнение на клиничните критерии за възможна /вероятна ДТЛ и патоанатомична верификация.

Критерии за вероятна ДТЛ

1. Деменция + 2 основни симптома
2. Деменция + 1 основен симптом + 1 или повече симптоми, предполагащи диагнозата.

Критерии за възможна ДТЛ

1. Деменция + 1 основен симптом
2. Деменция + 1 или повече симптоми, предполагащи диагнозата

Деменция се дефинира като прогресиращ когнитивен спад, достатъчно изявен за да наруши нормалните социални и ежедневни дейности. Паметовите нарушения може да не са достатъчно ясно проявени в началните стадии на заболяването, но неизменно се появяват с неговата прогресия. Характерни са дефицити в тестовете за внимание, езекутивни функции и зрително- пространствените способности.

Основни симптоми:

1. Флукуации - изявени колебания във вниманието и бодърстването
2. Повтарящи се зрителни халюцинации - детайлни и добре оформени
3. Паркинсонизъм

Симптоми, предполагащи диагнозата:

1. Поведенчески нарушения на REM съня
2. Невролептична свръхчувствителност
3. Намалено натрупване на радиофармацевтика в базалните ганглии при SPECT/PET изобразяване.

Симптоми, подкрепящи диагнозата (често срещани се, но с недоказана специфичност по отношение на диагнозата):

- Чести падания и синкопи
- Транзиторна загуба на съзнание

- Тежка автономна дисфункция - ортостатична хипотония, уринарна инконтиненция
- Други халюцинации - слухови, обонятелни
- Делюзии
- Депресия
- Относително съхранени структури на медиалния темпорален дял на КТ/МРТ изобразяване.
- Генерализирано намалено натрупване на SPECT/PET перфузионно сканиране с намалена окципитална активност.
- Абнормна MIBG миокардна сцинтиграфия
- Бавновълнова ЕЕГ активност с транзиторни остри вълни в темпоралния лоб.

Исключващи критерии:

- Наличие на мозъчно-съдова болест с огнищна неврологична симптоматика
- Наличие на друго системно или мозъчно заболяване, с което може да се обясни частично или изцяло клиничната картина.
- Паркинсонизъм, с начало на изява в стадия на тежка деменция.

В зависимост от времевата последователност на поява на деменция и паркинсонизъм се диференцират ДТЛ от деменция при болест на Паркинсон. ДТЛ се диагностицира когато деменцията се изяви 1 година преди или едновременно с паркинсонизма (ако такъв е налице). Терминът деменция при болест на Паркинсон трябва да се използва когато деменция се установи повече от 1 година след началото на диагностицирана болест на Паркинсон.

За клиничната диагноза „вероятна ДТЛ“ е характерна висока специфичност - над 80%, но ниска чувствителност- идентифицира само около 50% от случаите [Litvan и съавт., 2003]. Една от причините за това е свързана с трудностите при дефинирането и оценяването на един от основните симптоми - флукуации. Друга причина касае насложената при определен процент от случаите Алцхаймерова патология, което измества типичната картина на ДТЛ към клиниката на болест на Алцхаймер. Третата е свързана с липсата на паркинсонизъм при част от случаите. Клиничната диагноза се поставя въз основа на подробна анамнеза от пациента и придружител, неврологичен преглед и оценка на когнитивния статус, посредством подходяща батерия от невропсихологични тестове. За момента не са приложими електрофизиологични, генотипни или ликворни маркери в подкрепа на клиничната диагноза, но могат да се използват някои невроизобразяващи методи [McKeith и съавт., 2004a]. Характерно за ДТЛ е сравнително запазената цялост на хипокампа и медиалния темпорален лоб на МРТ изобразяване, както и хипоперфузията в окципиталните отдели на SPECT. При SPECT изследването, намаленото натрупване на радиофармацевтик в стриатума е маркер за нигро-стриатална дегенерация и е високочувствителен и специфичен метод за разграничаването на ДТЛ от БА [O'Brien и съавт., 2004; McKeith и съавт., 2007; Walker и съавт., 2004]. В тази връзка SPECT изследването се явява изключително полезен тест в клиничната практика. Подобни диференциално-диагностични възможности се съобщават и за MIBG миокардната сцинтиграфия [Yoshita и съавт., 2001; Taki и съавт., 2004].

1.5.4 Когнитивни нарушения при ДТЛ

Деменцията е задължителен и често най-ранен симптом при ДТЛ. Както вече беше отбелязано съществува значително припокриване в клинично и патоанатомично

отношение с БА, което заедно с голямата ѝ популационна честота я прави основна диференциална диагноза. Невропсихологичният профил при пациентите с ДТЛ се различава от този при БА и някои други деменции, което е отражение на едновременното засягане на корови и подкорови структури, както и относително съхранения хипокамп. Що се отнася до ПБ-Д трябва да се отбележи, че докато някои автори не намират разлика в профила на когнитивните нарушения при ПБ-Д и ДТЛ, други отчитат по-скоро степенно различие във засягането на различни аспекти на вниманието и екзекутивните функции, което е по-изразено при ДТЛ [Петрова и съавт.,2008].

Въпреки че няма общовалидни данни, като цяло когнитивният профил при ДТЛ се характеризира с по-изразени дефицити във вниманието, екзекутивните и зрително-пространствените функции в сравнение с БА, за която пък е характерно по-тежко нарушение в епизодичната памет [Collerton и съавт., 2003]. Междугрупови разлики при ДТЛ и БА се наблюдават дори при използването на скрининговия тест за деменция- DRS като пациентите с БА постигат по-нисък резултат на подskalата за памет, а тези с ДТЛ - на подskalите за инициация и конструиране [Aarsland и съавт., 2003; Connor и съавт., 1998]. Засягането на процесите на внимание при ДТЛ си заслужава да се дискутира, тъй като именно това може да стои в основата на характерните флукуации в когницията [Tröster, 2008]. Пациентите с ДТЛ демонстрират по-сериозен дефицит на вниманието в сравнение с тези с БА, но в повечето случаи на по-сложни тестове за поддържано, селективно или разпределено внимание, които носят голям екзекутивен и зрително-пространствен товар [Shimomura и съавт., 1998; Robertson и съавт., 1996; Calderon и съавт., 2001]. Само ограничен брой проучвания сочат по-изразен дефицит на вниманието при ДТЛ в сравнение с БА при използването на по-прости тестове за внимание като цифров

обхват, докато повечето не намират междугрупова разлика [Tröster и съавт., 2008]. Екзекутивните функции при ДТЛ са по-тежко засегнати в сравнение с БА. Различни проучвания показват, че болните с ДТЛ са по-лесно отвлекаеми, по-трудно се съсредоточават върху поставени задачи и превключват от една задача към друга, имат персеверативно поведение. Същите се справят по-лошо с тестове за екзекутивни функции като Stroop, WCST, тестове за фонемна вербална флуентност в сравнение с пациентите с БА [Tröster и съавт., 2008]. Патоанатомичните и функционални основи на нарушението на вниманието и екзекутивните функции все още не са достатъчно изяснени, но е много вероятно участието на холинергичната система и базалното ядро на Майнерт. Загуба на холинергични неврони и намаление на активността на холинацетилтрансферазата се установяват рано в хода на ДТЛ [Tiraboschi, и съавт., 2002]. Приложението на антихолинергични средства влошават вниманието и провокират халюцинации и обратното – приложението на антихолинестеразни медикаменти могат да подобрят когницията при ДТЛ [Perry и съавт., 1995; Leroi и съавт., 2006]. Едно функционално изследване на активността на коровата ацетилхолинестераза подкрепя тезата за връзка между нарушенията във вниманието, работната памет и екзекутивните функции и дисфункция на холинергичната система при деменция при Паркинсонова болест [Bohnen и съавт., 2006].

Голям брой проучвания отчитат по-изразени нарушения в зрително-пространствените и конструктивните способности при ДТЛ в сравнение с БА [Tröster и съавт., 2008]. Това се демонстрира дори и при задачата за копиране на петоъгълници от скрининговата скала MMSE [Ala и съавт., 2001; Cormack и съавт., 2004]. В проучването на Cormack и съавтори затрудненото копиране на фигури се свързва с нарушение в праксиса

и зрителната перцепция. Други проучвания свързват нарушеното зрително възприятие с изявата на зрителни халюцинации. Тази хипотеза има важно практическо приложение за разграничаване на ДТЛ от БА. От една страна наличието на зрителни халюцинации са сред най-силните предиктори за развитието на ДТЛ и деменция при Паркинсонова болест, което значи, че невропсихологичната оценка на зрителното възприятие и конструкционните способности са от особена важност при разграничаването на суспектна ДТЛ от БА. От друга страна незадоволителното предствяне на тестовете за зрително-пространствени функции и конструктивен праксис трябва да насочи вниманието към възможността за възникване на зрителни халюцинации. Според Ferman и съавтори зрително-пространствените тестове, в комбинация с други невропсихологични тестове биха могли да разграничат ДТЛ от БА и нормалното стареене с голяма чувствителност и специфичност [Ferman и съавт., 2006].

Някои автори свързат зрително-пространствените нарушения при ДТЛ с дисфункция на окципиталните дялове - вентрални окципитотемпорални и дорзални окципитопариетални региони [Calderon и съавт., 2001]. Наличието на окципитална хипоперфузия при SPECT изобразяване диференцира ДТЛ от БА с чувствителност от 65% и специфичност 87% [Lobotesis и съавт., 2001]. PET изобразяването при последваща патологична верификация показва, че наличието на хипометаболизъм в окципиталните отдели диференцира ДТЛ от БА с 90% чувствителност и специфичност [Minoshima и съавт., 2001]. Наличието на халюцинации пък се свързва с по-голяма концентрация на телца на Леви в задните темпорални отдели, което до известна степен определя сходен невропатологичен субстрат на халюцинациите и зрително-пространствените нарушения [Harding и съавт., 2002].

Проучвания сред пациенти със сигурна диагноза ДТЛ показват, че паметовият дефицит е по-леко изразен в сравнение с БА [Connog и съавт., 1998]. Налице са клинични данни, че въпреки че подпомогнатото припомняне е по-малко ефективно при ДТЛ отколкото при ПБ и ПСП, то е по-добре съхранено отколкото при БА. Пациентите с БА демонстрират по-изявено нарушение на непосредственото и отдалеченото припомняне на FCSRT в сравнение с тези с ДТЛ [Noe и съавт., 2004]. Резултатите от едно проучване предполагат дисоциация между вербалната и невербална памет при ДТЛ за сметка на по-изявено засягане на невербалната памет в сравнение с БА [Noe и съавт., 2004].

Необходими са допълнителни данни за определяне на приноса на нарушената зрителна перцепция за нарушената зрителна памет. От патологична гледна точка пациентите с БА или БА и съпътстващи телца на Леви демонстрират по-изявен паметов дефицит отколкото болните с чиста телца на Леви патология [Kraybill и съавт., 2005]. Основният патологичен субстрат на по-тежкия паметов дефицит при БА в сравнение с ДТЛ вероятно отразява по-голямата концентрация на неврофибрилерни включвания в енториналната кора и медиалния темпорален регион. Дори при съпътстваща Алцхаймерова патология, пациентите с ДТЛ демонстрират по-добро кодиране и съхранение на вербалната информация в сравнение с БА [Hamilton и съавт., 2004].

Като цяло езиковите нарушения при ДТЛ са подобни на тези при БА [Collerton и съавт., 2003; Simard и съавт., 2000]. Характерно е в началото леко, впоследствие по-изявено нарушение на зрителното назоваване и вербалната флуентност като някои автори намират, че назоваването при ДТЛ е по-съхранено отколкото при БА [Ferman и съавт., 2006].

Въпреки, че някои изследвания не намират разлика във фонемната и категориална флуентност при двете заболявания, други доказват, че пациентите с ДТЛ имат по-

изразено нарушение на вербална флуентност [Noe и съвт., 2004; Lambon Ralph и съвт., 2001]. Предполага се наличието на различни механизми на тези нарушения при двете заболявания- докато пациентите с БА имат нарушен семантичен склад, пациентите с ДТЛ имат дефицит във вниманието и екзекутивните функции, които ограничават стратегиите за търсене и извличане на думи. Два качествени показателя биха допринесли за разбирането на нарушенията във вербалната флуентност при деменциите с телца на Леви- превключване и групиране [Troyer и съвт., 1998]. Превключването се отнася до „изоставянето“ на една подкатегория от думи и „преминаването“ към друга. Групирането представлява последователното генериране на близки думи от дадена подкатегория. Най-добрата стратегия за генериране на най-много думи би била възпроизвеждане на близки думи от дадена подкатегория последвано от превключване към друга подкатегория. Някои автори откриват, че нарушение в превключването е по-характерно за болни с ДТЛ, а дефицит в групирането е по-характерен за пациентите с БА [Tröster и съвт., 1998]. Това предполага, че процесът на превключване може би зависи от интактни фронто-субкортикални кръгове и екзекутивни функции. Анализ на резултатите на Boston Naming Test показват типа на нарушенията в назоваването при ПБ-Д и БА [Hodges и съвт., 1991]. И двете групи демонстрират намалено назоваване в сравнение с контролната група, като пациентите с БА са с по-лоши резултати. Докато при последните се наблюдават повече „не зная“ отговори и повече фонетични грешки, при пациентите с ПБ-Д преобладават грешни отговори, които са асоциирани с правилната търсена дума. Това иде да покаже, че докато при пациентите с БА е налице нарушение в семантичната памет, при пациентите с ПБ-Д е налице ограничен достъп до категориалното знание.

1.5.5 Невропсихиатрични нарушения при ДТЛ

Освен халюцинации, за ДТЛ са характерни и делюзии. Те са налице при малко повече от 50% от пациентите при поставяне на диагнозата като честотата нараства на 65% в хода на заболяването. По-характерни са за ДТЛ отколкото за ПБ-Д и БА. Най-често пациентите вярват, че техни близки са подменени с измамници, които да им навредят, както че в къщата им има несъществуващи хора. Депресия се среща сравнително по-често при ДТЛ отколкото при БА. Апатия се наблюдава нерядко особено в по-напреднали стадии на заболяването.

1.6. Кортикобазална дегенерация

1.6.1 Общи данни

Кортикобазалната дегенерация е рядко спорадично невродегенеративно заболяване – най-рядкото от атипичните паркинсонови синдроми като честота ѝ в отделни проучвания варира в широки граници. Обикновено започва в 6-7 декада е и е малко по-често при жените. Характеризира се с хетерогенни двигателни, сетивни, поведенчески и когнитивни симптоми, което прави трудна диагнозата приживе. Етиологията е неясна. Съществуват, обаче невропатологични и генетични данни за патогенетичната роля на микротубулно-асоциирания тау протеин. От патоанатомична гледна точка КБД се характеризира с тау- позитивни вътреклетъчни включвания, корови „балонирани“ неврони, фронтопариетална атрофия и глиоза, както и дегенерация на субстанция nigra и базалните ганглии. Абнормното натрупване на тау протеин в астроцитите с оформянето на

астроцитни плаки е патогномонично за заболяването. Разпространението на тези промени определя и клиничната картина.

1.6.2. Клинична картина

КБД като отделна нозологична единица клинично се извява с няколко различни фенотипа: кортикобазален синдром- най-честият, аграматичен вариант на първична прогресивна афазия, поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция и прогресивна супрануклеарна пареза синдром [Melissa и съвт., 2013]. Диагностичен проблем представлява факта, че нито един от тези фенотипи- включително кортикобазалния синдром не е специфичен за нозологията КБД, а всеки от тях може да е клинична изява на други невродегенеративни заболявания като ПСП, ФТД, БА. В тази връзка е наложително да се прави разлика между понятията кортикобазална дегенерация и кортикобазален синдром.

Характерни за пациентите с кортикобазален синдром са проявите на асиметрично и съчетано засягане на базалните ганглии и кората. При тях обикновено се наблюдава предимно асиметричен допа-резистентен паркинсонизъм, който засяга най- често горен крайник с прояви на ригидност, брадикинезия и тремор, постурална нестабилност с падания, асиметрична дистония („свит юмрук“), миоклонус и/или други латерализирани корови симптоми като унилатерална идеомоторна или кинетична апраксия, феномен на чуждия крайник, сетивни нарушения, моторна афазия, зрително-пространствени нарушения.

Над 70% от пациентите с патоанатомично верифицирана КБД и паркинсонизъм имат налична асиметрия, като ригидност в крайниците и брадикинезия са най-честите

двигателни прояви. Аксиална ригидност като ранна проява е докладвана при близо 1/3 от пациентите, а с прогресията на заболяването честотата ѝ нараства. При около 40% от пациентите се установява тремор в хода на заболяването. Треморът е недобре охарактеризиран, но в повечето случаи се различава от типичния за ПБ тремор на покой. Трябва да се вземе предвид, че нискоамплитиден акционен миоклонус може да наподобява тремор. Нарушения в походката, както и постурална нестабилност и падания се срещат в около 70% от пациентите в хода на заболяването, а само при 1/3 са в началото. Продължителен добър отговор към леводопатерията е изключващ критерий за диагнозата КБД. В хода на заболяването дистония на крайниците развиват около 40% от пациентите с КБД, като рядко е начален симптом. Миоклонус е описан в 55-90% от пациентите с КБС, докато при пациенти с патологично верифицирана КБД честотата спада на 27%. Миоклонус при КБД най-често засяга горни крайници, но може да бъде и на лицето [Melissa и съавт., 2013]. Засягането на висшите корови функции при КБД включва апраксия, феномена на чуждия крайник, нарушение на коровите сензорни функции, когнитивни, поведенчески и езикови нарушения. Наличието на апраксия (най-често идеомоторна) е с голяма диагностична стойност като апраксия на крайниците се среща при около 60% от пациентите с КБД. Най-често е асиметричното засягане на горен крайник, като след години може да обхване ипсилатерален крак или контралатералната ръка. Някои пациенти могат да имат оробукална апраксия, която е по-рядка [Melissa и съавт., 2013]. Симптоми като дистония, ригидност и брадикинезия на крайника могат силно да затруднят оценката на идеомоторна апраксия. Феноменът на чуждия крайник се описва като състояние, при което някоя от ръцете на пациента „се държи като чужда“, или най-малкото пациентът я намира за некооперативна. Обикновено наличните сложни,

неволеви движения на крайника, които пречат на целенасочените действия оставят усещането, че крайника е чужд и има собствена воля. Среща се при около 30% от пациентите с патологично верифицирана диагноза КБД и се свързва с лезия на корпус калозум. В литературата нарушение на кортикалните сензорни функции при КБД е рядко докладван симптом като е налице при около 25% от докладваните случаи. При предимно засягане на дясната хемисфера може да е налице зрителен неглект. Езиковите нарушения са често срещани при КБД при засягане на доминантната хемисфера, в голям процент от случаите са и ранен симптом. Най-често са по типа на прогресивна нефлуентна афазия като в около 40% от случаите са ранен симптом. В някои случаи могат да прогресират до мутизъм [Muggau и съавт., 2007].

1.6.3. Диагноза. Диагностични критерии

Разнообразните клинични фенотипи на КБД, които освен това са и неспецифични, правят диагнозата КБД изключително трудна. Според някои проучвания само 25% до 56% от поставените приживе диагнози КБД са получили патологично потвърждение [Boeve и съавт., 2005; Ling и съавт., 2010; Litvan и съавт., 1997]. Това показва, че в голямата си част диагнозата КБД се поставя пост мортем, което води и до изготвянето на нови диагностични критерии [Melissa и съавт., 2013]. Съгласно тях КБД се диагностицира като вероятна и възможна и може да се извява с няколко фенотипа. Критериите за вероятна диагноза се отличават с по-голяма специфичност в сравнение с тези за възможна. Въпреки това критериите за възможна диагноза са със силна насоченост да отразяват вероятна тау патология.

Критерии за вероятна КБД:

1. Наличие на постепенно прогресиращо заболяване с неусетно начало и давност >1 година
2. Начало на заболяването след 50 годишна възраст
3. Липса на фамилност
4. Разрешени фенотипи - вероятен кортикобазален синдром или поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция/ аграматичен вариант на първична прогресивна афазия + поне 1белег на КБС (а-е)
5. Липса на мутация на тау гена

Критерии за възможна КБД:

1. Наличие на постепенно прогресиращо заболяване с неусетно начало и давност >1 година
2. Може да има фамилност
3. Разрешени фенотипи - възможен кортикобазален синдром или поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция/ аграматичен вариант на първична прогресивна афазия или прогресивна супрануклеарна офталмопареза синдром +поне 1белег на КБС (б-е)
4. Може да има мутация на тау гена

Изключващи критерии за вероятна и възможна КБД:

- Белези на заболявания с телца на Леви: класически 4- Hz паркинсонов тремор на покой, много добър и продължителен отговор на леводопа или халюцинации.
- Белези на мултисистемна атрофия: автономни нарушения или изразена малкомозъчна симптоматика.
- Белези на амиотрофична латерална склероза: наличие на симптоми от централен и периферен двигателен неврон
- Семантичен или логопеничен вариант на първична прогресивна афазия
- Структурни лезии, предполагащи фокална причина
- Гранулинова мутация или намалени плазмени нива на гранулин, TDP-43 мутация.
- Болест на Алцхаймер

Клинични фенотипи, свързани с КБД:

Вероятен кортикобазален синдром: Наличие на асиметрична изява на 2 от следните: а) ригидност на крайник или акинезия, б) дистония на крайник, в) миоклонус на крайник + 2 симптома от: г)оробукална апраксия или апраксия на крайник, д) кортикален сензорен дефицит, е) феномен на чуждия крайник

Възможен кортикобазален синдром: Симптомите може да са симетрични. Наличие на 1 от следните: а) ригидност на крайник или акинезия, б) дистония на крайник, в) миокланус на крайник +1 симптом от: г)оробукална апраксия или апраксия на крайник, д) кортикален сензорен дефицит, е) феномен на чуждия крайник.

Фронтален поведенческо – пространствен синдром: Наличие на 2 от следните: а) дизекзекутивен синдром, б) поведенчески нарушения и личностови промени, в) зрително-пространствени нарушения

Аграматичен/ нефлуентен вариант на първична прогресивна афазия:
Затруднена аграматична реч + поне 1 от следните: а) нарушено разбиране на граматични структури/ изречение със сравнително съхранено разбиране на отделни думи, б) речева апраксия

Прогресивна супрануклеарна офталмопареза синдром: Наличие на 3 от следните симптоми: а) аксиална или симетрична дистална ригидност или акинезия, б) постурална нестабилност или падания, в) инконтиненция на урина, г) поведенчески промени, д) супрануклеарна вертикална погледна пареза или намалена скорост на вертикалните сакади.

В обобщение критериите за вероятна КБД включват наличие на заболяване с постепенно начало и прогресия в продължение поне на 1 година, начало на заболяването след 50 годишна възраст, липса на фамилност или известна тау мутация и клиничен фенотип на вероятен кортикобазален синдром или поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция/ аграматичен вариант на първична прогресивна афазия в комбинация с поне един белег на КБС. Критериите за възможна КБД не налагат ограничение по отношение на възрастта на начало на заболяването, допускат фамилност и тау мутации и включват допълнително ПСП фенотип.

В помощ за диагнозата КБС са МРТ и някои функционални изследвания. На МРТ много често се визуализира атрофия на първичната моторна кора с атрофия в различна

степен на париеталния дял, лявото допълнително моторно поле и базалните ганглии. При КБС свързан с КБД могат да се наблюдава сравнително локализирана челна атрофия, подобна на тази при ПСП, но по-леко изразена. По-дифузна атрофия с обхващане на задния темпорален и париетален дял би могло да е индикатор за подлежаща Алцхаймерова патология. ПЕТ изобразяване с флуорорезоксиглюкоза при КБС установява широко разпространен хипометаболизъм във фронталните, темпоралните и париетални дялове, както и в базалните ганглии контралатерално на клинично засегнатата страна [Boxer и съавт., 2006; Whitwell и съавт., 2010; Tripathi и съавт., 2013].

1.6.4. Когнитивни нарушения при КБД

Проучванията върху когнитивните нарушения при КБД са малко и на моменти доста противоречиви, с някои съществени ограничения. Това се определя от няколко фактора- КБД е рядко заболяване с хетерогенни и неспецифични фенотипи, приживе се диагностицира с ниска чувствителност, досегашните диагностични критерии са били насочени само към един фенотип- КБС. В тази връзка ще представим данни за когнитивни нарушения по-скоро при КБС.

Първоначално КБС е смятан за предимно двигателно заболяване като когнитивни нарушения са описвани, но предимно като симптом на късните стадии. Към момента е известно, че повече от половината от пациентите с КБС имат когнитивни нарушения в началото на заболяването, а при 70% те се развиват в хода му. Те засягат няколко когнитивни сфери, често до степен на деменция. Въпреки че пациентите с КБС демонстрират нарушения в паметта и езекутивните функции, тези дефицити са неспецифични и не могат да разграничат КБС от други дегенеративни заболявания като ФТД, ПСП и БА [Kertesz и съавт., 2000; Turaga и съавт., 2013]. По-отличителни за КБС са

засягането на езиковите и зрително-пространствени функции описани при тези пациенти [Kertesz и съавт., 2000]. Тези дефицити влизат в когнитивните симптоми на модифицираните диагностичните критерии на Кеймбридж за КБД [Mathew и съавт., 2012].

Профилът на когнитивните нарушения при КБС е доста вариабилен. Например за пациенти с предимно засягане на лявата хемисфера са характерни изявени езикови нарушения, докато тези с предоминантно засягане на дясната хемисфера демонстрират изразено нарушение на зрително-пространствените функции и в някои случаи зрителен неглект като проява на париетална дисфункция [Voeve и съавт., 1999].

Езиковите нарушения са характерни за КБС като често се явяват начален симптом [Kertesz и съавт., 1994]. Обикновено се припокриват с нарушенията при прогресивна нефлуентна афазия като фенотип на фронтотемпорална деменция [Mathew и съавт., 2012]. По-специфично за пациентите с КБС е наличието на аграфия често в комбинация със затруднено намиране на думи при спонтанна реч и нарушена повторна реч [Burgell и съавт., 2013]. Въпреки значителните колебания на данните, близо 1/3 от болните с КБС имат явни езикови нарушения [Rinne и съавт., 1994; Graham и съавт., 2003a]. Този процент обикновено нараства с прогресията на заболяването. Например в едно проучване езикови нарушения са установени при 11% от пациентите с КБС при диагностицирането като честотата нараства на 70% при последната невропсихологична оценка.

Изразено нарушение в зрително-пространствените способности е един от най-отличителните когнитивни дефицити при КБС. Те са включени в повечето диагностични критерии. Точната им честота не е ясна, но се обективизират при повечето пациенти при използване на невропсихологични тестове. Трябва да се отбележи, че конкретната оценка на зрително-пространствените способности при пациенти с КБС може да е затруднена

поради няколко причини. Например много от тестовете са свързани с прерисуването на сложна фигура, което може да е невъзможно за пациенти с КБС поради изразена апраксия или друг моторен дефицит. От друга страна повечето тестове за рисуване или копиране на сложни фигури са много зависими от езекутивния контрол който в повечето случаи е нарушен при КБС. Това може да доведе до лоши резултати независимо от зрително-пространствените способности. Много малко проучвания при КБС използват тестове, за изпълнението на които е необходима само зрителна перцепция. В този случай нарушения в зрително-пространствените функции се установява при 30 до 50% от пациентите [Burrell и съавт., 2014]. Проучвания върху паметовите нарушения при КБС установяват противоречиви данни. Докато някои отчитат нарушение в заучаването на нова информация, други установяват сравнително съхранена епизодична памет [Ash и съавт., 2010; Мургау и съавт., 2007]. Трябва да се има предвид обаче, че е много вероятно паметовите нарушения при КБД да са значително недооценени поради многобройните случаи на КБД погрешно диагностицирана като болест на Алцхаймер, което се потвърждава в едно проучване, в което паметовите нарушения са водещи [Murray и съавт., 2007]. Често срещани при КБД са поведенческите промени и дисекзекутивния синдром, които отново са недостатъчно оценени поради аналогичната клинична картина с поведенческия вариант на фронтотемпорална деменция [Ling и съавт., 2010; Murray и съавт., 2007; Grimes и съавт., 1999; Lee и съавт., 2011; McMonagle и съавт., 2006; Forman съавт., 2002; Kertesz и съавт., 2000]. Така описаните когнитивни дефицити при КБС се свързват с по-тежката тау патология във фронталната и париетална кора и базалните ганглии в сравнение с по-лекото засягане на хипокампа и темпоралния дял [Murray и съавт., 2007]. По отношение на поведенческите нарушения може да се каже, че често са

ранен симптом и се срещат в около 55% от случаите. Те включват апатия, депресия, антисоциално поведение, личностови промени, раздразнителност, дезинхибиция, хиперсексуалност [Grimes и съавт., 1999; Murray и съавт., 2007].

2. Цели и задачи

Целта на настоящото проучване е да се установят спецификите на когнитивните нарушения при атипичните паркинсонови синдроми - мултисистемна атрофия (МСА), прогресивна супрануклеарна офталмопареза (ПСП), деменция с телца на Леви (ДТЛ) и кортикобазална дегенерация (КБД). Освен това изследването предвижда междугрупово сравняване на когнитивните нарушения в търсене на потенциални диференциално диагностични маркери, което да подпомогне ранната клинична диагноза.

За постигане на описаните цели бяха формулирани следните задачи:

1. Набиране на кохорта от пациенти с диагноза вероятна МСА, MMSE>19.
2. Набиране на кохорта от пациенти с диагноза вероятна ПСП, MMSE>19.
3. Набиране на кохорта от пациенти с диагноза вероятна ДТЛ, MMSE>19.
4. Набиране на кохорта от пациенти с диагноза вероятна КБД, MMSE>19.
5. Набиране на кохорта от съпоставими по възраст, пол и образование здрави контроли.
6. Прилагане на скринингови скали за оценка на общия когнитивен статус. В изследването бяха включени само пациенти с леко когнитивно нарушение и лек дементен синдром (MMSE>19), при които евентуални разлики в профила на когнитивните нарушения биха се дължали на спецификите на заболяванията, а не на тежестта на когнитивния дефицит. Пациентите с напреднали когнитивни нарушения- умерен и тежък дементен синдром бяха изключени поради относителната неспецифичност на когнитивните нарушения.
7. Провеждане на подробни невропсихологични тестове за количествена оценка на нарушенията в различните когнитивни сфери.

8. Сравняване на резултатите от невропсихологически тестове при всяко от изброените заболявания с резултатите на здравите контроли за определяне на спецификите на когнитивните нарушения.

9. Междугрупово сравняване на резултатите от невропсихологичните тестове при посочените атипичните паркинсонови синдроми в опит за тяхното отдиференциране.

3. Материали и методи

3.1. Контингент на изследването

В проучването са изследвани когнитивните функции на общо 55 пациента с атипичен паркинсонизъм и 20 здрави контроли.

- 16 пациенти с вероятна МСА
- 15 пациенти с вероятна ПСП
- 19 пациенти с вероятна ДТЛ
- 5 пациента с КБС

Всички пациенти са диагностицирани въз основа на действащите диагностични критерии [Gilman и съавт., 2008; Litvan и съавт., 1996a; McKeith и съавт., 2005; Melissa и съавт., 2013]. Броят на пациентите в отделните групи се определя от епидемиологията на заболяванията, изискването за вероятна диагноза и условието за относително съхранен общ когнитивен статус. Последното предопределя евентуалните междугрупови разлики в отделните когнитивни сфери да отразяват по-скоро спецификите на заболяването, а не нарушенията в общия когнитивен статус. За гранична стойност за включване в проучването беше определен MMSE>19, което съответства клинично на лек дементен синдром, поради участието на група пациенти с ДТЛ, при които наличието на деменция е задължителен симптом. Изследваните кохорти пациенти са набрани в клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“ в периода 2011-2014 год.

3.2. Методи на изследването

В процеса на диагностициране е снета подробна анамнеза и неврологичен статус, проведени са лабораторни изследвания (включително серумни нива на фолат, вит. В12,

ТСХ), невроизобразяващи изследвания- КТ/МРТ. За оценка на когнитивните нарушения беше приложена подробна батерия от невропсихологични тестове за оценка на общ когнитивен статус и отделните когнитивни сфери.

3.2.1. Невропсихологични тестове

1. Скринингови скали за оценка на общ когнитивен статус - MMSE, MMPE, DRS
2. Тест за оценка на вербална епизодична памет и работна памет - FCSRT, цифров обхват прав ред
3. Тестове за оценка на езекутивните функции и внимание – фонемна и категориална вербална флуентност, TMT А и В, Струп тест, Modified Card Sorting Test.
4. Тест за оценка на назоваване – Boston Naming Test- 15
5. Тестове за оценка на зрително-пространствените и конструктивните способности-тест- часовник и подskalата конструиране на DRS.

MMSE (Mini-Mental State Examination) е широко използван скрининг тест за оценка на общ когнитивен статус. Изследва ориентация за време и място, работна памет, внимание, епизодична памет, езикови умения и конструктивен праксис. Максималният възможен резултат е 30т. Широко използвана е следната класификация на степените на когнитивни нарушения в зависимост от резултатите на теста MMSE:

- Норма 29-30
- Леко когнитивно нарушение 25-28
- Лек дементен синдром 20-24
- Умерен дементен синдром 12-19
- Тежък дементен синдром 0-11

Трябва да се отбележи, че резултатите на теста MMSE са силно зависими от възрастта и образованието [Folstein и съавт., 1975].

MMPE (Mini-Mental Parkinson Examination) е скринингова скала, разработена на базата на MMSE, но модифицирана по начин, който увеличава чувствителността ѝ към нарушения от подкорков тип. В сравнение с MMSE съдържа повече въпроси свързани с езекутивните и зрително-пространствените функции за сметка на такива, свързани с памет и езикови функции [Mahieux и съавт., 1995].

DRS (Dementia Rating Scale) е скрининг тест, който оценява общото когнитивно функциониране при пациенти с деменция. Той е специално разработен за оценка на ниски нива на когнитивно функциониране. Състои се 5 подскали - внимание, инициация, конструиране, концептуализация и памет. Индикатор за наличие на деменция при този тест са резултати под 123 точки [Mattis и съавт., 1976; Llebaria и съавт., 2008].

Същевременно тестът е валидизиран за установяване на леко когнитивно нарушение при болест на Паркинсон [Villeneuve и съавт., 2011]. По литературни данни тестът DRS може да очертае отделните профили на когнитивни нарушения при атипичните паркинсонови синдроми [Brown и съавт., 2010; Vak и съавт., 2005a]. Подскалата за внимание на DRS включва изследване на цифров обхват- прав и обратен ред, двигателен отговор на вербална команда, зрително проследяване, четене на списък от думи и зрително търсене на еднакви фигури. Подскалата инициация/персеверация се състои от задачи за семантична вербална флуентност от две категории- храни и дрехи, повтаряне на фонемно сходни срички, двигателно планиране и копиране на повтарящи се геометрични патерни. Подскалата конструиране включва прерисуването на 5 двуизмерни геометрични фигури с различна трудност и писане на собственото име. Подскалата концептуализация включва задачи за определяне на прилики и различия между прости геометрични фигури, понятия, индуцирано разсъждение, разпознаване на непринадлежащи към семантична категория

думи, съставяне на изречение с предварително зададени думи. Подскалата за оценка на памет се състои от задачи за припомняне на две изречения, разпознаване на думи и геометрични фигури, ориентация за време, място и настоящи събития.

FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) е тест за изследване на вербална епизодична памет. Негова силна страна е възможността да разграничи първичен от вторичен паметов дефицит чрез контрол върху процесите на внимание и езекутивни функции. FCSRT контролира условията при заучаване на нова информация като изследващият кара пациента да прегледа страница с 4 написани думи (напр. грозде, синигер), които му се подават чрез категорийната им принадлежност (напр. „кой е плодът?“, „коя е птицата?“). Този метод гарантира регистрация на информацията. Следва оценка на непосредственото припомняне с подпомагане. След контролираното заучаване на общо 16 думи следват 3 опита за свободно припомняне, всеки от които е последван от категориално подпомагане за неприпомнените самостоятелно думи. Сборът от свободно припомнените думи и тези с категориално подпомагане се означава като общо припомняне. Контролирането на процесите на заучаване по този начин свеждат до минимум невниманието, подпомагат семантичната категоризация на информацията и осигуряват метода за последващото ѝ максимално извличане [Grober и съвт., 2008].

Анализират се следните показатели:

1. Непосредствено припомняне (брой регистрирани думи, отчита се непосредствено след категориалното им подаване- максимум 16)
2. Свободно припомняне (брой свободно припомнени думи след трите опита- максимум 48)
3. Общо припомняне (общ брой свободно припомнени думи и припомнени думи със семантично подпомагане след трите опита- максимум 48)

4. Индекс на чувствителност на подпомагане (ИЧП) е показател, който подпомага диференцирането на първичен (нисък индекс на чувствителност на подпомагане) от вторичен паметов дефицит, дължащ се на ексекутивни нарушения (висок индекс на чувствителност на подпомагане). Изчислява се по следната формула:

$$\text{ИЧП} = \frac{\text{общо припомняне} - \text{свободно припомняне}}{(48 - \text{свободно припомняне})}$$

5. Разпознаване (брой правилно разпознати думи от списък, който съдържа и дистрактори)

6. Интрузии (брой фалшиво припомнени думи, които не са били в списъка за заучаване)

7. Отдалечено свободно припомняне (брой свободно припомнени думи 20 мин. след заучаване - максимум 16)

8. Отдалечено общо припомняне (общ брой свободно припомнени думи и припомнени думи със семантично подпомагане 20 мин. след заучаване - максимум 16)

Цифров обхват в прав ред е тест, който се използва за оценка на работната памет.

Пациентът трябва да повтори поредица от цифри с прогресивно нарастващ брой в прав ред. Започва се с поредица от 3 цифри, като първоначално се дава пример с 2 цифри. На всяко ниво се предоставят два опита, преди да се премине към следващото. Цифровият обхват отговаря на броя на повторените цифри, независимо при кой от двата опита.

Цифрите се четат със скорост 1 цифра в секунда, без да се групират, тъй като това подпомага повтарянето. Норма за цифров обхват в прав ред е 6 ± 1 , зависи от възрастта и образованието.

Цифров обхват в обратен ред е тест, който се използва за оценка на вниманието.

Процедурата е същата като при теста цифров обхват в прав ред с тази разлика, че пациентът трябва да повтори цифрите в обратен ред. За нормално постижение на цифров

обхват в обратен ред се смята с единица по-малко от постигнатия цифров обхват в прав ред.

Съществуват някои специфики по отношение на тестовете за изследване на внимание, които налагат внимателна интерпретация на получените резултати. Например вниманието не може да бъде оценено изолирано, защото то винаги е внимание по отношение на „нещо“ (зрителна, слухова, езикова информация). Освен това в много от случаите резултатите зависят от двигателната скорост, скорост на преработка на информацията, вербален отговор и т.н. Почти винаги изпълнението на тестовете за внимание изискват и използването на други ресурси като памет и екзекутивни функции. Например за правилното изпълнение на тест за разпределено внимание са необходими още инхибиция и способност за превключване, които принадлежат към екзекутивните функции. По същия начин изследването на вниманието може да се припокрие с изследването на работна памет. Би могло да се твърди, че съществуващите невропсихологични тестове за внимание всъщност оценяват компоненти на вниманието и малко или много някои екзекутивни функции като инхибиция, способност за превключване и работна памет.

TMT (Trail Making Test) е тест за изследване на разпределено внимание, когнитивна флексибилност, както и способност за формиране на концепции. Има две части. TMT – А се състои от разпръснати върху лист цифри от 1 до 25, които пациентът трябва свърже последователно и възможно най-бързо, като той сам оформя концепцията за правилно свързване въз основа на даден от изследващия пример. При TMT – В принципът на правилно свързване е на последователно редуване на букви и цифри. Оценява се времето (в секунди) за изпълнение на двете части, както и разликата между

тях. За тази цел грешките се посочват, като пациентът ги поправя сам, което се отразява на времето за изпълнение. По-бавното изпълнение на която и да е част на теста може да се дължи на забавеност на движенията, дискоординация, зрителни нарушения, липса на мотивация или екзекутивни нарушения. Пациенти с фронтален дисекзекутивен синдром се справят диспропорционално по-лошо с ТМТ – В, което се регистрира чрез производния показател ТМТ В – А.

Струп тестът (Stroop test) се използва за оценка на селективно внимание, инхибиция и когнитивна флексибилност. Оценява способността за поддържане на конкретна цел изискваща подтискането на хабитуален отговор. Базира се на т.нар. „Струп ефект“, който се изразява във фаворизирането на четене на списък с думи за сметка на друг признак напр. цвета с който са написани. Състои се от три части- страница с думи (написани с черно мастило имена на цветове), страница с цветове (напечатани с различни цветове XXX) и страница с думи/цветове (думите от първата страница, напечатани с разноцветно мастило от втората страница, като значението на думите не съответства на цвета на мастилото, с което са написани). Всяка страница съдържа 5 колони с по 20 думи/XXX. От пациента се изисква да прочете колкото се може повече написани думи от първата страница, съответно цветовете на XXX от втората страница и цвета на мастилото, с което са написани думите от третата страница. Отчитата се броя правилни отговори за времето от 45 сек. за всяка част на теста [Golden и съавт., 1978].

Тестовите за изследване на вербална флуентност се използват за оценка на инициацията, изработване и поддържане на стратегии за търсене, в някои случаи семантична памет (основно при теста за категориална флуентност). Оценява се броя генерирани думи в рамките на 1 минута от определена категория или със зададена първа

буква- съответно тест за категориална/фонемна флуентност. Процесът на генериране зависи основно от две анатомични структури – фронтален дял, който осигурява стратегии за търсене и темпорален дял, с който се свързва семантичния склад. При липса на изразен семантичен дефицит, тестът за вербална флуентност се използва за оценка на нарушения от фронтален тип. За нормално се смята генерирането на повече думи от определена категория отколкото със зададена първа буква. Обратното предполага дефицит в семантичната памет.

Modified Card Sorting Test (MCST) е тест за оценка на способността за решаване на задачи, тестване на хипотези и промяна на стратегията. Представява опростен вариант на Wisconsin Card Sorting Test. Пациентът трябва да сортира общо 48 карти с различни геометрични фигури, които се различават по брой, форма и цвят. За разлика от WCST няма значение вида на първия избран от пациента признак за сортиране. Необходими са 6 последователни верни отговора за покриване на категория, след което пациентът изрично се инструктира да смени признака. Тестът се прекъсва при постигнати 6 категории или при използването на всички карти. Оценяват се броя на постигнатите категории и броя персеверативни грешки. Пациенти с фронтални лезии демонстрират дефицит при смяната на критерии и правят персеверативни грешки, т.е. поддържат първоначална грешна стратегия [Nelson и съавт., 1976].

Тест за назоваване - 15 (Boston Naming Test – 15) е съкратен вариант за изследване на способността за назоваване на 15 фигури с нарастваща сложност.

Тест за рисуване на часовник е комплексен тест за оценка на конструктивните способности, зрително-пространствените нарушения и езекутивните функции. На пациента се дава лист хартия с предварително нарисован кръг, което минимализира

влиянието на образованието и се инструктира да нарисува цифри, така че да заприлича на часовник. Стрелките на часовника трябва да сочат 11 часа и 10 минути, което позициониране се счита за най-чувствително за когнитивен дефицит. Съществуват няколко метода за оценка на резултатите. В това проучване е използван методът на Съндерланд, който отчита позицията на цифрите и стрелките чрез 10 точкова скала. Резултат 6 и над 6 се счита за нормален [Sunderland и съавт., 1989].

3.2.2. Статистически методи

За статистическа обработка на данните беше използван IBM SPSS statistics 21.0. За ниво на статистическа значимост, което да отхвърли нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$. За обработка на данните бяха използвани следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ - в таблици са представени средните, минимални и максимални стойности и стандартното отклонение при описание на демографските характеристики на пациентите в изследваните групи.
2. Т-критерий на Стюdent - за тестване на хипотеза за различие между две независими извадки, при положение, че са покрити всички критериите за правомерното използване на този анализ.
3. Непараметричен тест на Ман-Уитни - за проверка на хипотеза за различие между две независими извадки, при положение че те не изпълняват критерии за оценка с параметричния тест Т-критерий на Стюdent.
4. Непараметричен тест на Шапиро-Уилк - за проверка на вида на разпределението и последващо решение за вида на използвания тест за сравнение на две/повече променливи- параметричен/ непараметричен.

5. Непараметричен тест на Крускал- Уолис - за проверка на хипотеза за различие между повече от две независими извадки.

6. Графичен анализ - за онагледяване на получените резултати.

4. Резултати и обсъждане

4.1 Резултати при изследвания контингент пациенти с МСА

Резултатите от проведените невропсихологични тестове при 16 пациента с вероятна МСА бяха сравнени чрез използване на статистически методи (Т критерия на Стюdent за независими извадки/тест на Ман-Уитни) с резултатите на 20 здрави контроли. Всички те са представени систематизирано в таблица 1, като за по-голяма информативност са дадени средните стойности на постиженията, а не средни ранкове.

Таблица 1. Средни стойности (с.с.) и стандартно отклонение на постиженията на приложените невропсихологични тестове при пациентите с МСА и контролите. n= брой пациенти

Невропсихологичен тест (макс. точки)	МСА n=16	Контроли n=20	p-стойност
MMSE (30)	с.с.28,25±1,39	с.с.28,92±0,91	p=0,224
MMP (32)	с.с.28,50±1,54	с.с.29,64±1,54	p=0,054
DRS общо (144)	с.с.133,80±7,05	с.с.140,35±1,98	p=0,002
DRS внимание (37)	с.с.35,31±1,35	с.с.35,92±0,47	p=0,240
DRS инициация (37)	с.с.31,93±4,07	с.с.36,21±0,89	p=0,004
DRS конструиране (6)	с.с.5,50±1,03	с.с.5,92±0,26	p=0,400
DRS концептуализация (39)	с.с.36,68±2,96	с.с.38,42±0,85	p=0,070
DRS памет (25)	с.с.23,56±1,41	с.с.23,85±0,86	p=0,759
Цифров обхват прав ред	с.с.5,56±1,03	с.с.6,00±0,87	p=0,166
Цифров обхват обратен ред	с.с.3,75±0,77	с.с.4,78±1,05	p=0,009
Свободно припомняне FCSRT (48)	с.с.22,56±5,53	с.с.29,14±5,41	p=0,003

Общо припомняне FCSRT (48)	с.с.43,56±4,54	с.с.45,35±2,59	p= 0,313
Отдалечено свободно припомняне FCSRT (16)	с.с.9,68±2,84	с.с.12,42±2,50	p=0,010
Отдалечено общо припомняне FCSRT (16)	с.с.15,31±0,94	с.с. 15,85±0,53	p=0,101
Индекс чувствителност на подпомагане FCSRT	с.с.0,84±1,13	с.с.0,87±0,09	p=0,449
Разпознаване стимули FCSRT (16)	с.с.15,68±0,70	с.с.15,92±0,26	p=0,580
Разпознаване фалшиво положителни (32)	с.с.0,06±0,25	с.с.0,07±0,26	p=0,983
Вербална флуентност (животни)	с.с.15,75±5,09	с.с.22,21±3,70	p=0,001
Вербална флуентност (м)	с.с.7,56±2,18	с.с.14,78±3,92	p=0,000
Назоваване BNT (15)	с.с.14,75±0,57	с.с.14,50±0,65	p=0,294
TMT – А (сек)	с.с. 79,44±33,51	с.с.45,57±9,79	p=0,001
TMT – В (сек)	с.с.207,37±89,48	с.с.113,64±23,51	p=0,001
TMT В – А (сек)	с.с.127,93±67,51	с.с.68,07±25,21	p=0,006
Струп тест [брой думи]	с.с.62,18±12,41	с.с.81,92±11,91	p= 0,000
Струп тест [брой цветове]	с.с.47,87±10,26	с.с.63,50±6,07	p= 0,000
Струп тест [интерференция]	с.с.22,50±9,30	с.с.36,00±6,28	p= 0,000
MCST – категории (6)	с.с.4,92±1,63	с.с.6,00±0,00	p=0,050
Тест - часовник (10)	с.с.9,37±0,80	с.с. 9,37±0,80	p=0,224
UPDRS моторна част (108)	n=11, с.с.34,26±11,43	N/A	N/A

4.1.1 Демографска характеристика на пациентите с МСА

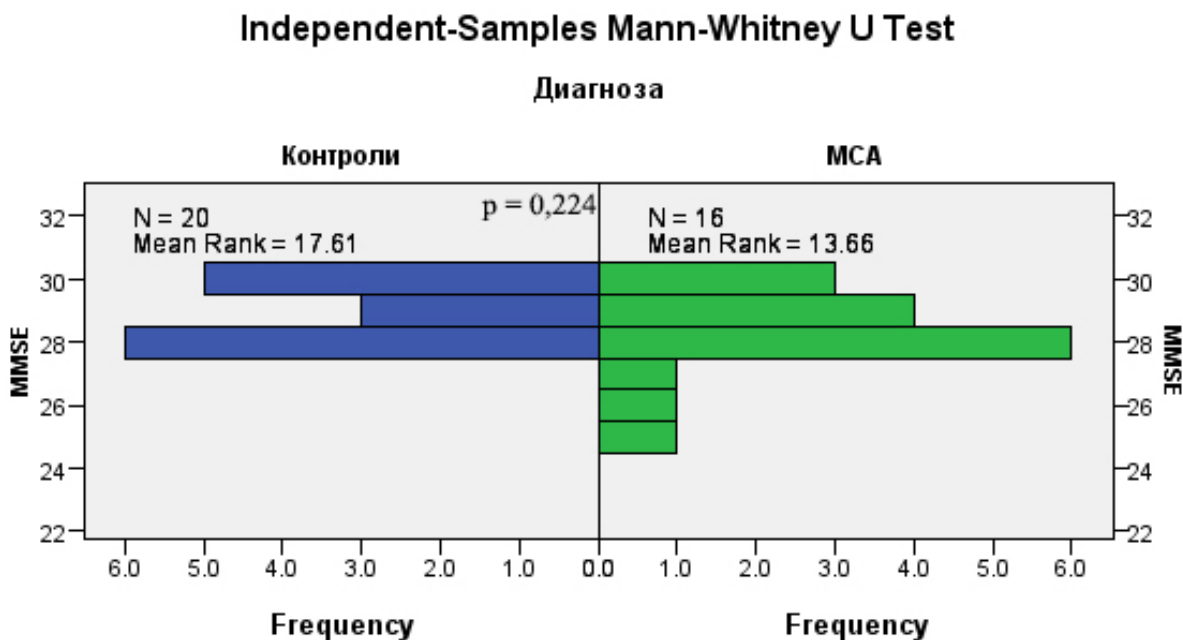
Изследваните пациенти с вероятна МСА са общо 16, от които 8 мъже (50,0%) и 8 жени (50,0%). Средната възраст на пациентите с МСА е 60,6 г. с вариация от 47 до 72 г. С най-голям относителен дял са пациентите във възрастовата група от 60 до 70 г. - 10 пациента (62,5%), следвани от тези в 6 декада - 4 пациента (25%). Във възрастовите групи над 70 г. и под 50 г. попада само по 1 пациент (по 6,25 %). Средната продължителност на полученото образование е 13,1 г. като варира от 8 до 16 г. Средната продължителност на заболяването е 2,9 г. с вариации от 1,5 до 6 г. Тук трябва да отбележим, че не бяха установени статистически значими разлики между пациентите с МСА и контролите по отношение на разпределението по възраст ($p=0,984$, $U=111$, $z=-0,042$) и образование ($p=0,498$, $U=95$, $z=-0,743$). Данните са представени в таблица 2.

Таблица 2. Средна възраст и образование на пациентите с МСА и контролната група		
	МСА, n=16	Контроли, n=20
Средна възраст (год)	60,62 ± 6,17	61,42 ± 6,98
Образование (год)	13,12 ± 2,75	13,57 ± 2,82

4.1.2 Общ когнитивен статус на пациентите с МСА

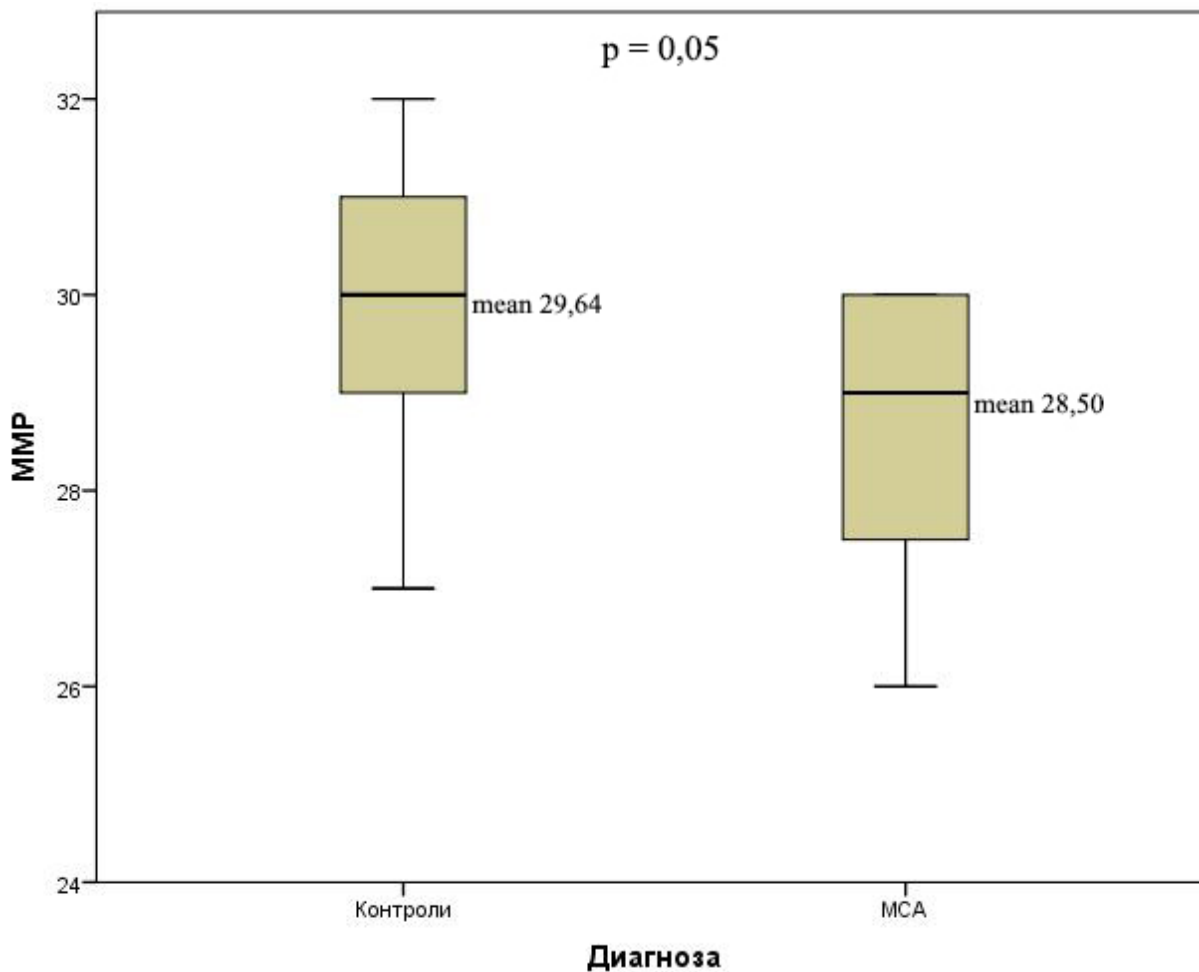
Анализира се разликата в общия когнитивен статус оценен с MMSE при пациентите с МСА и здравите контроли. Поради ненормалното разпределение на данните в двете групи оценено с теста на Шапиро- Уилк ($p<0,05$) беше използван непараметричния

тест на Ман - Уитни, който показва, че пациентите с МСА са с общ когнитивен статус съпоставим с този на здравите контроли ($p=0,224$, $U= 82,5$, $z= -1,289$) (фигура 1).



Фигура 1. Сравнителен анализ на общия когнитивен статус оценен с MMSE при пациентите с МСА и контролната група.

При използването на другия скрининг тест ММРЕ обаче, се установява тенденция към статистически значима разлика в постиженията между пациентите с МСА и контролите ($p=0,054$; $28,50\pm 1,54$ vs. $29,64\pm 1,54$) (фигура 2).

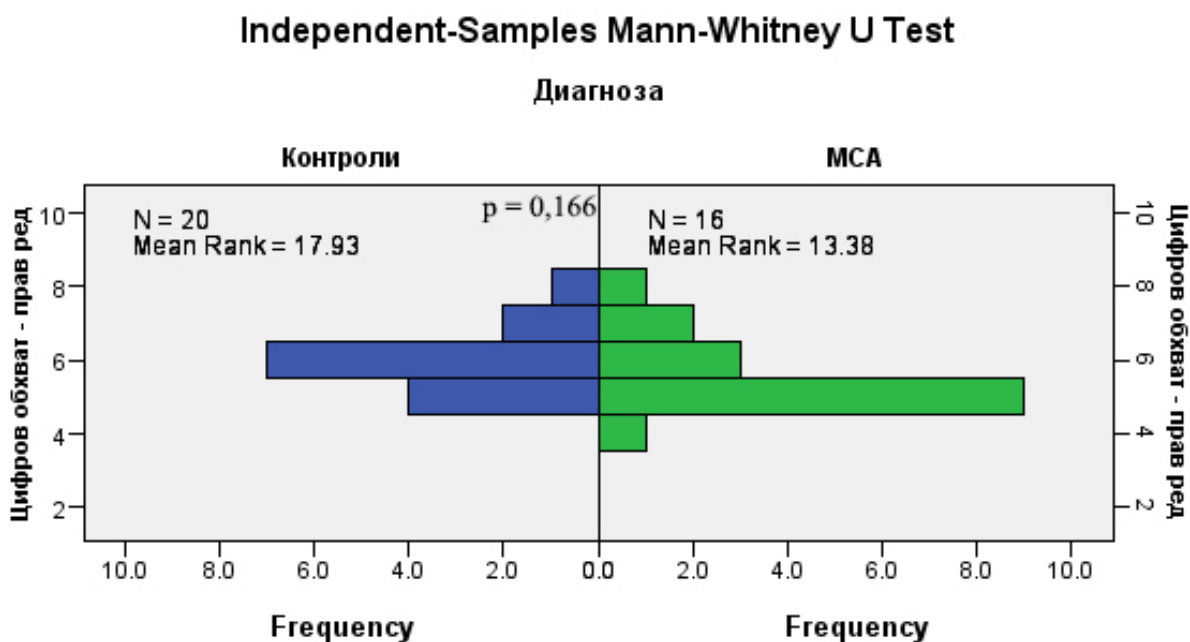


Фигура 2. Сравнителен анализ на общия когнитивен статус оценен с ММРЕ при пациентите с МСА и контролната група.

4.1.3 Оценка на паметта при пациентите с МСА

4.1.3.1 Оценка на работна памет при пациентите с МСА

Тестът на Ман-Уитни не установи нарушение в работната памет, изследвана с цифров обхват в прав ред при пациентите с МСА ($p=0,166$, $U=78$, $z=-1,507$) (фигура 3).

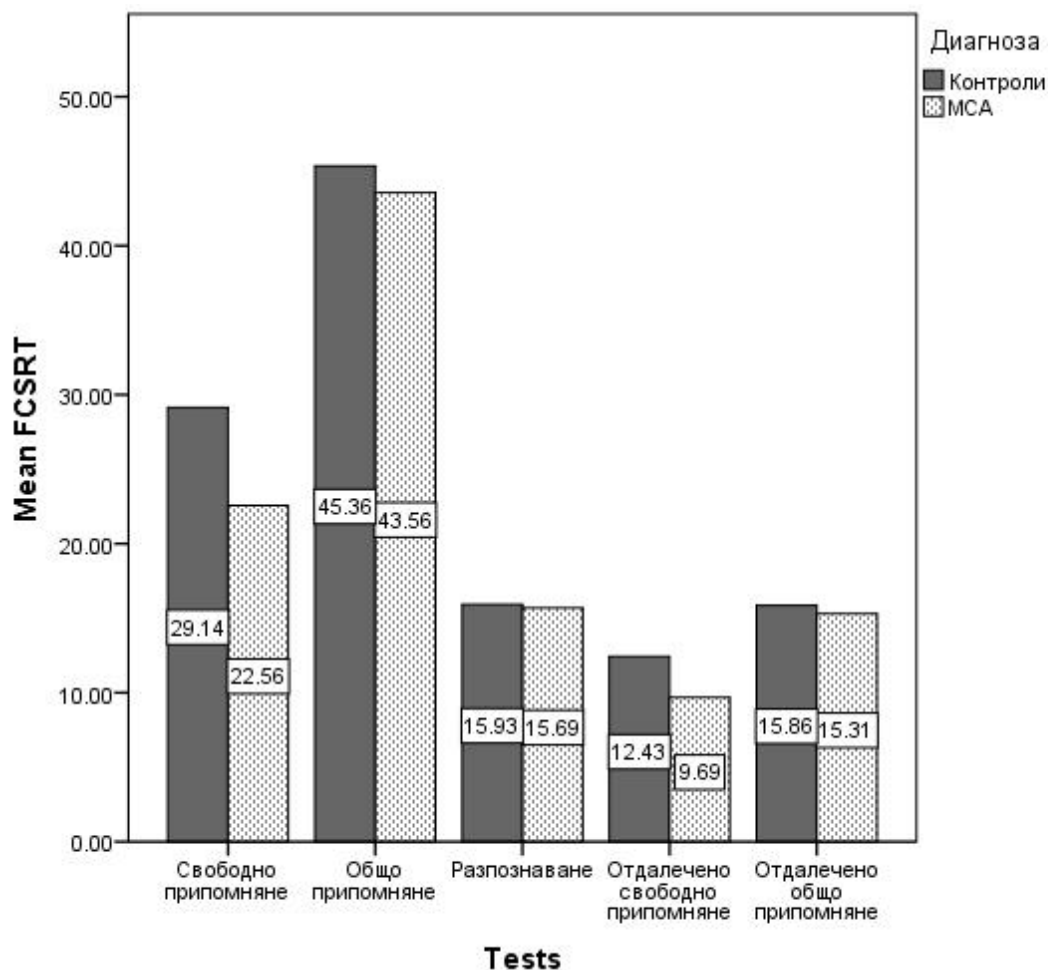


Фигура 3. Сравнителен анализ на работната памет при пациентите с МСА и контролната група.

4.1.3.2 Оценка на вербална епизодична памет при пациентите с МСА

За разлика от нарушеното им свободно припомняне ($p=0,003$; $22,56\pm 5,53$ vs. $29,14\pm 5,41$), пациентите с МСА демонстрират общо припомняне сравнимо с това на контролната група ($p=0,313$, $U=87,5$, $z=-1,033$). Това обуславя и наличието на висок среден индекс на чувствителност на подпомагане в групата с МСА, съпоставим с този на контролите ($p=0,449$; $0,84\pm 0,13$ vs. $0,87\pm 0,09$). Статистически значима разлика между

двете групи ($p=0,010$; $9,68\pm 2,84$ vs. $12,42\pm 2,50$) се установява при сравнение на показателите за отдалечено свободно припомняне на фона на липса на значима разлика в отдалеченото общо припомняне ($p=0,101$, $U= 72,5$, $z= -2,115$) (фигура 4).

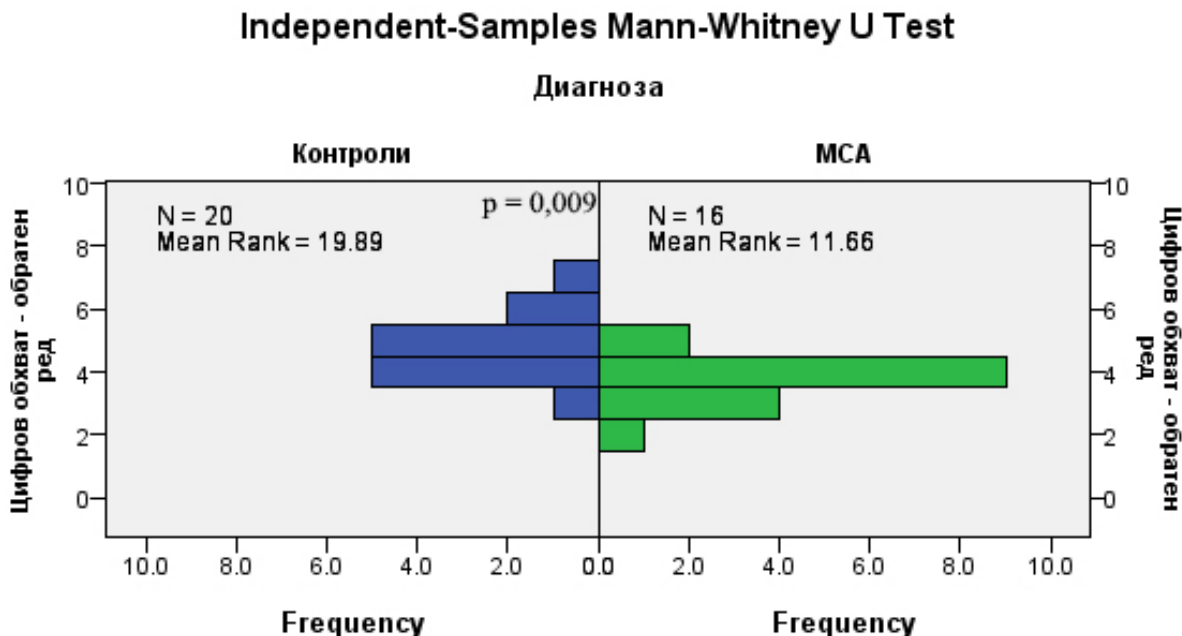


Фигура 4. Сравнителен анализ на показателите на епизодичната памет, изследвана с FCSRT при пациентите с МСА и контролната група.

4.1.4 Оценка на внимание и ексекутивни функции при пациентите с МСА

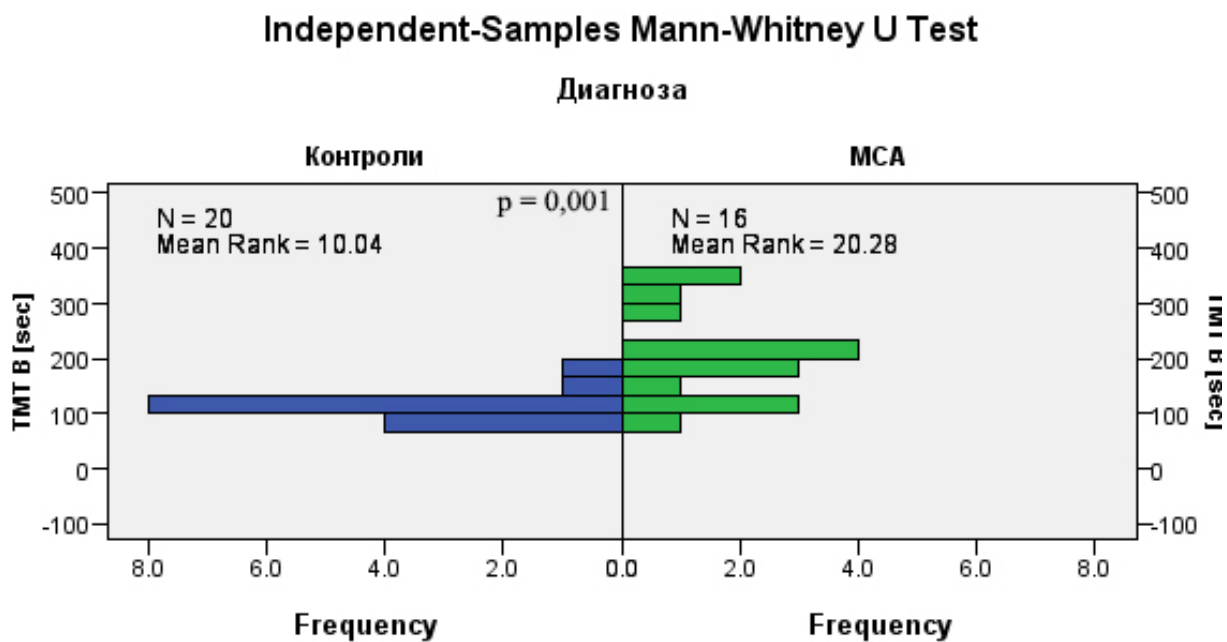
Поради факта, че голяма част от тестове за ексекутивни функции оценяват и вниманието, тези сфери ще бъдат разгледани заедно. При сравнение на данните от постиженията на теста за цифров обхват в обратен ред се установява статистически

значима разлика между пациентите с МСА и контролите ($p=0,009$, $U=50,5$, $z=-2,723$) (фигура 5).

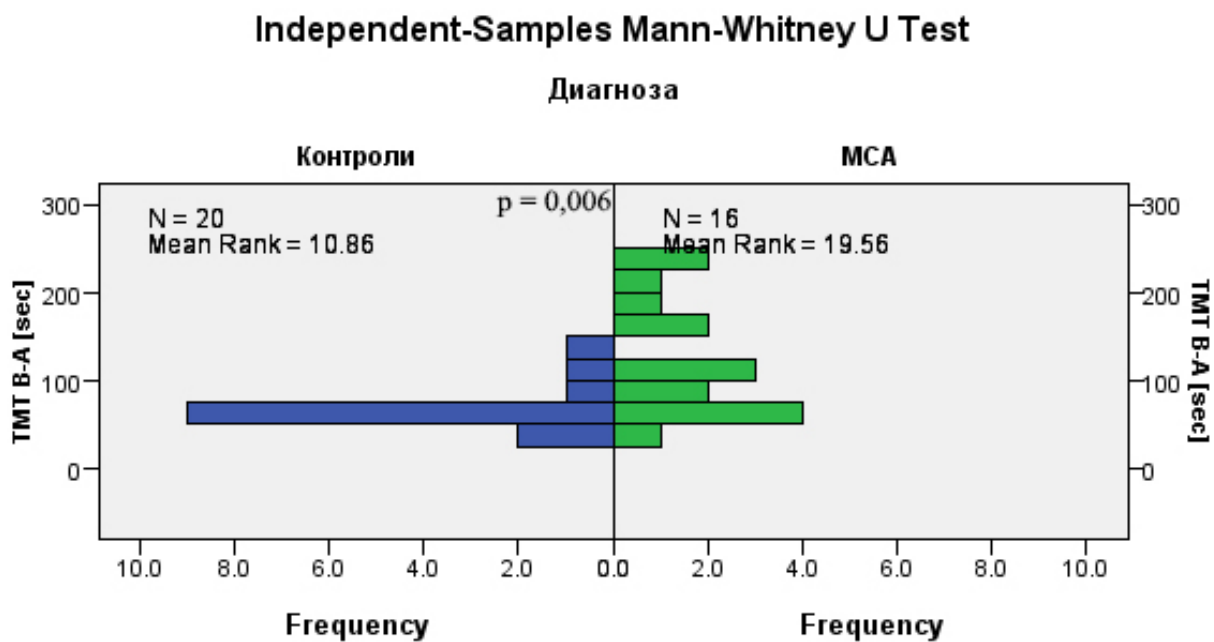


Фигура 5. Сравнителен анализ на постиженията на теста цифров обхват в обратен ред при пациентите с МСА и контролната група.

Тестът на Ман-Уитни отчита статистическа значимост при сравнение на времето, необходимо на всяка от групите за изпълнението на теста ТМТ-А ($p=0,001$, $U=190,0$, $z=3,245$), като то е по-голямо в групата на МСА (фигура 6). Същите резултати се получиха и при анализиране на времето за изпълнение на теста ТМТ - В ($p=0,001$, $U=188,5$, $z=3,182$) (фигура 7). В допълнение обаче, трябва да отбележим, че резултатите им на ТМТ – В са диспропорционално по-лоши отколкото на ТМТ – А, което е видно от наличната статистически значима разлика между двете групи при сравнение на производния показател ТМТ В – А ($p=0,006$, $U=177$, $z=2,704$) (фигура 8).

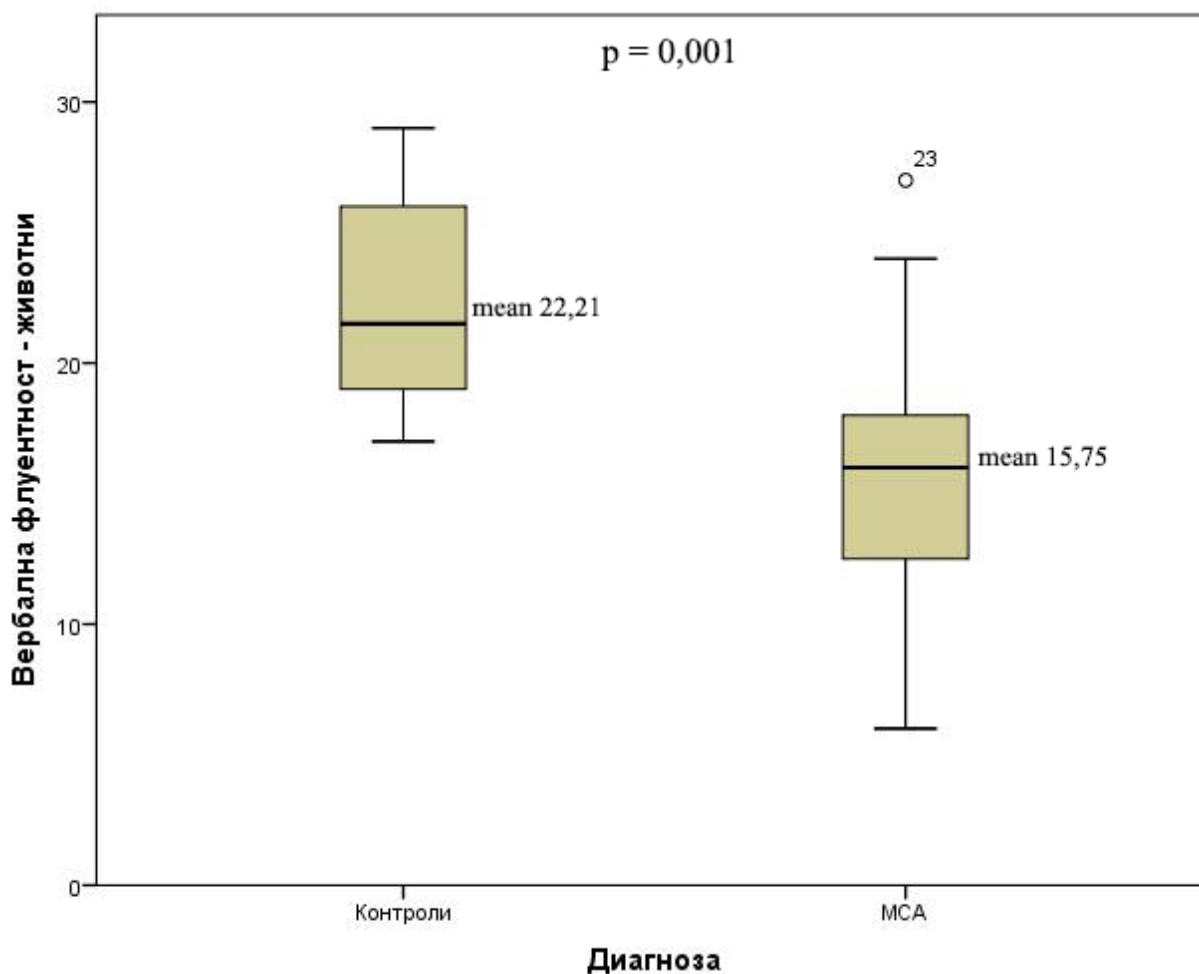


Фигура 7. Сравнителен анализ на резултатите от TMT-B (сек) при пациентите с МСА и контролната група.



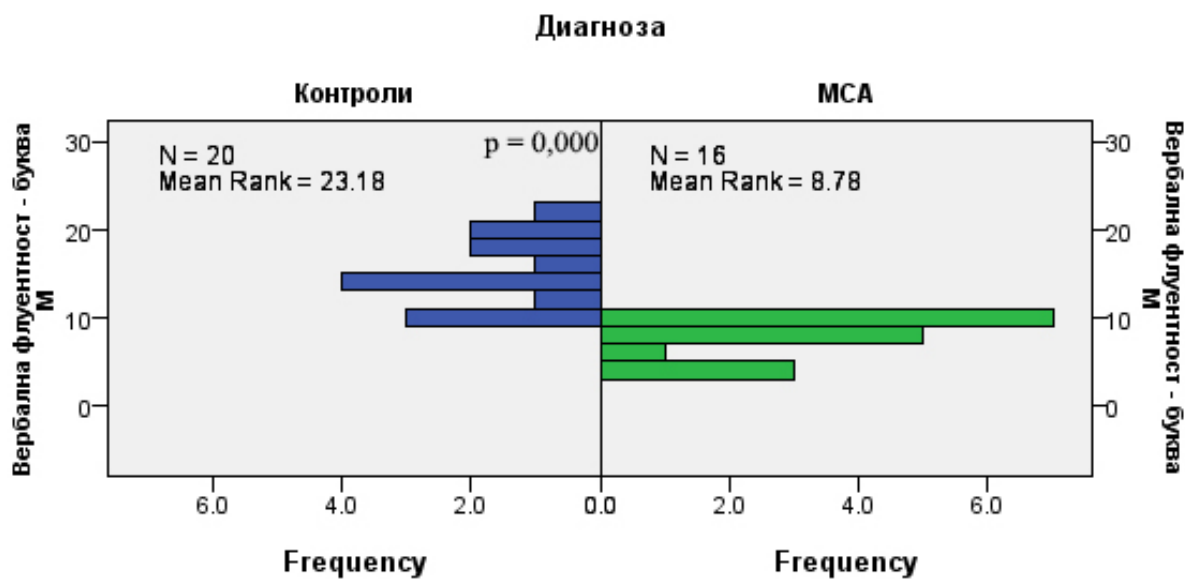
Фигура 8. Сравнителен анализ на резултатите от TMT B – A (сек) при пациентите с МСА и контролната група.

Анализът на резултатите от тестовете за вербална флуентност, както категориална ($p=0,001$; $15,75\pm 5,09$ vs. $22,21\pm 3,70$) така и фонемна ($p=0,000$, $U= 4,5$, $z= -4,498$) установи дефицит в броя генерирани думи/минута при пациентите с МСА (фигура 9 и 10). Освен че се използват за изследване на езикови функции, тестовете за вербална флуентност и особено фонемна флуентност имат висока ексекютивна натовареност.



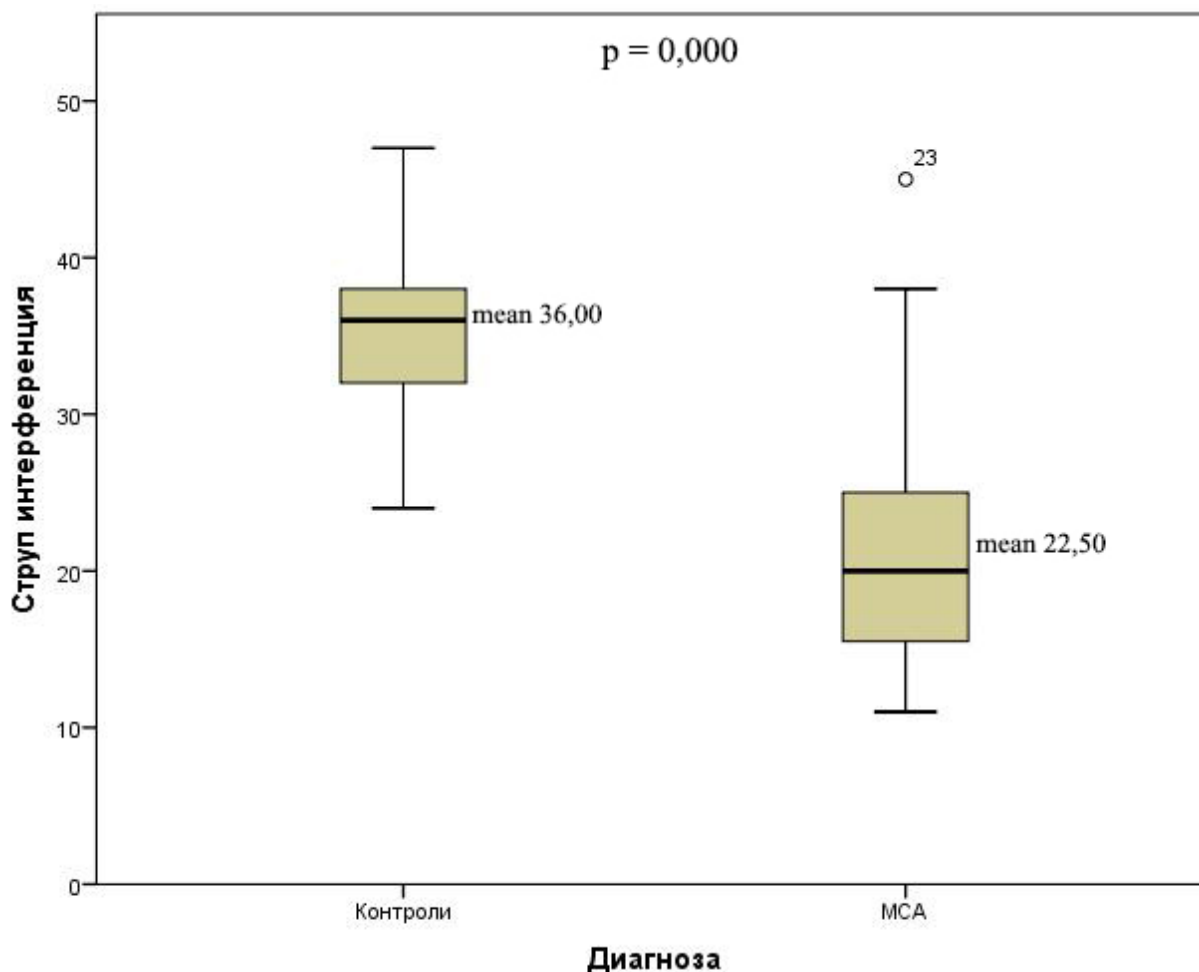
Фигура 9. Сравнителен анализ на резултатите от категориална вербална флуентност при пациентите с МСА и контролната група.

Independent-Samples Mann-Whitney U Test



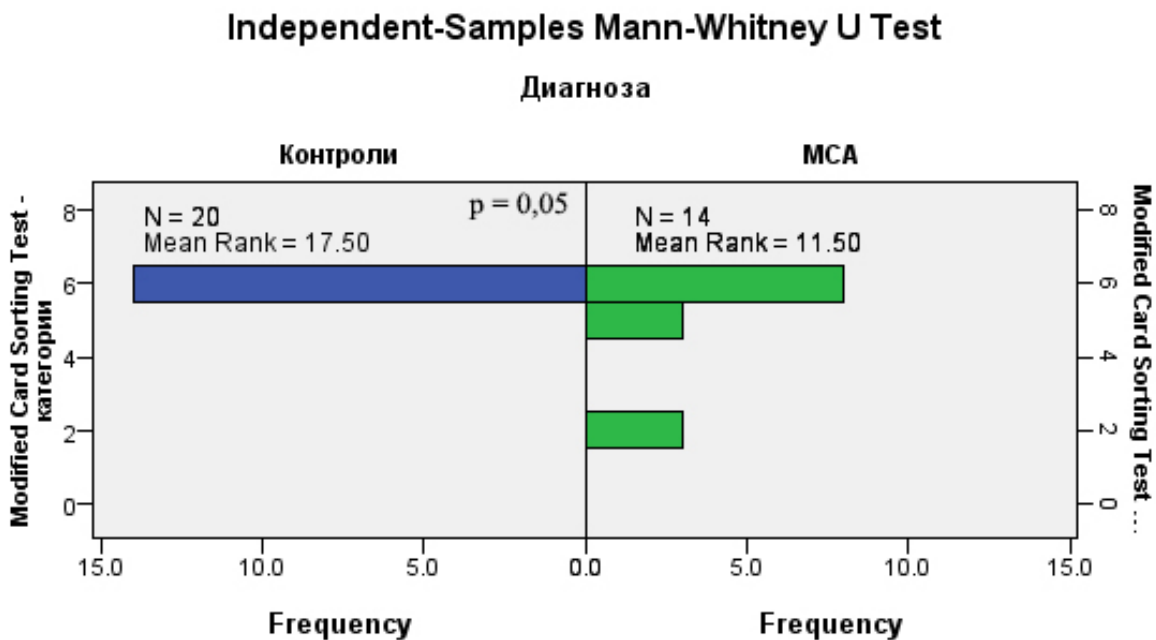
Фигура 10. Сравнителен анализ на резултатите от фонемна вербална флуентност при пациентите с МСА и контролната група.

При сравняване на броя прочетени думи в рамките на 45 сек на теста Струп се установява статистически значима разлика между двете групи ($p=0,000$; $62,18\pm 12,41$ vs. $81,92\pm 11,91$). Същите резултати се получиха и при анализа на разликите в броя прочетени цветове ($p=0,000$; $47,87\pm 10,26$ vs. $63,50\pm 6,07$). При Струп-интерференция, който оценява способността за подтискане на хабитуален отговор отново се отчете нарушение в групата с МСА ($p=0,000$; $22,50\pm 9,30$ vs. $36,00\pm 6,28$) (фигура 11).



Фигура 11. Сравнителен анализ на инхибиторния контрол чрез теста Струп интерференция при пациентите с МСА и контролната група.

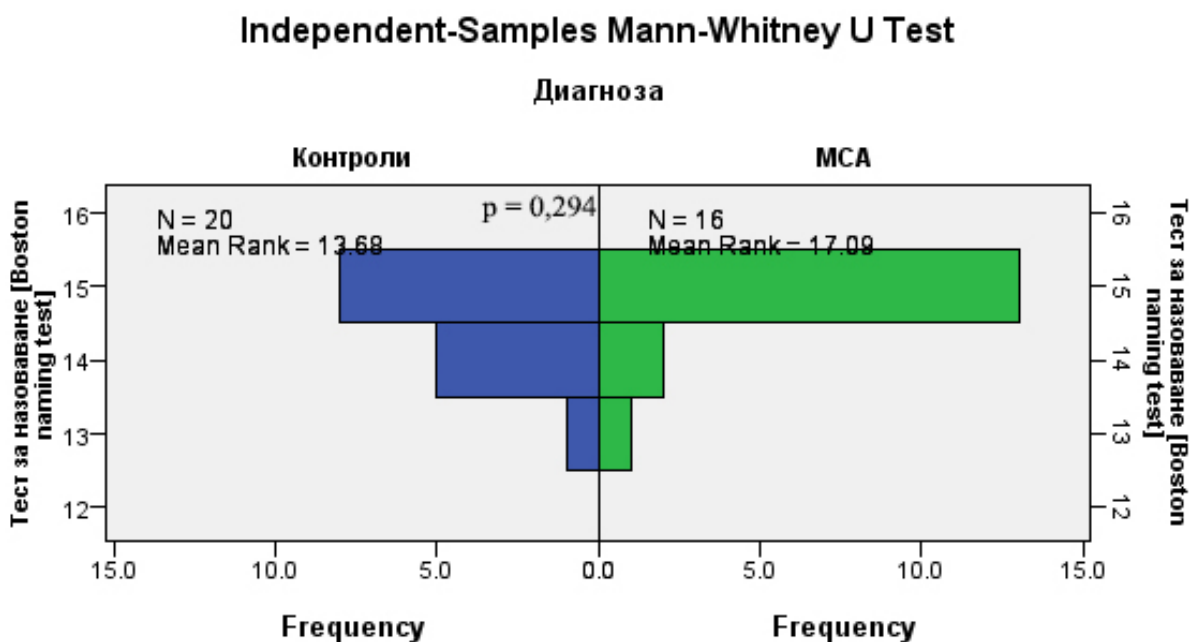
При групата с МСА се отчита и нарушение в теста за оценка на способността за промяна на стратегията и решаване на задачи MCST в сравнение със здравите контроли, отчетено като намален общ брой постигнати категории ($p = 0,050$, $U = 56$, $z = -2,694$) (фигура 12).



Фигура 12. Сравнителен анализ на броя постигнати категории на теста MCST при пациентите с МСА и контролната група.

4.1.5 Оценка на езикови функции при пациентите с МСА

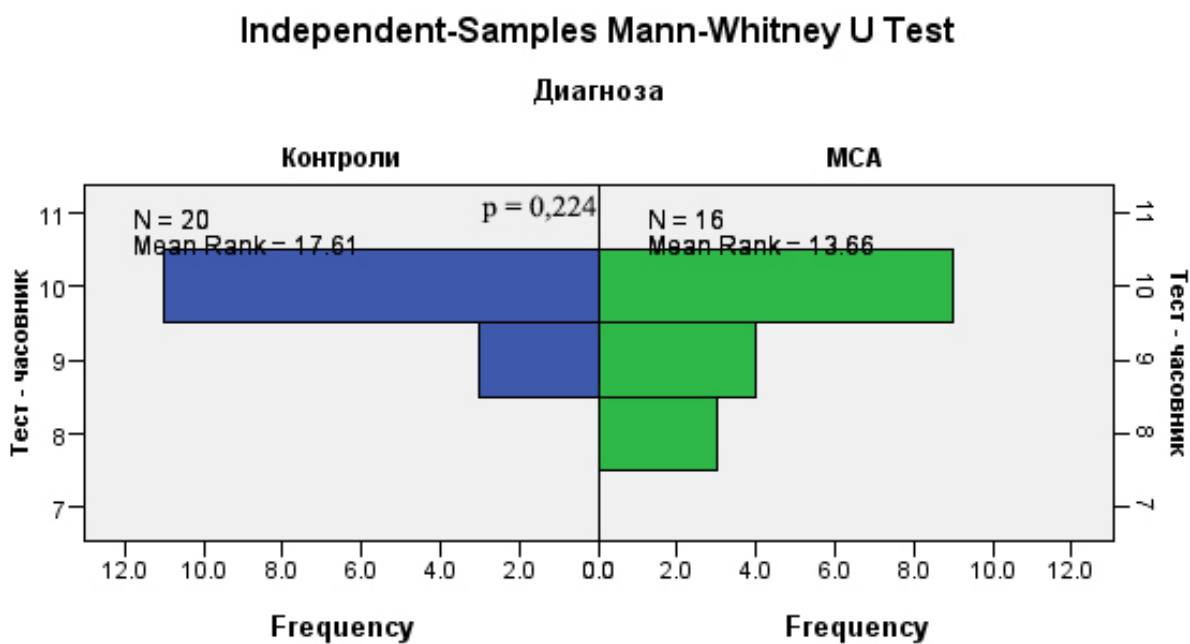
В сравнение с контролите, при пациентите с МСА липсват нарушения в назоваването, оценено с BNT- 15 думи ($p=0,294$, $U= 137,5$, $z= 1,320$) (фигура 13).



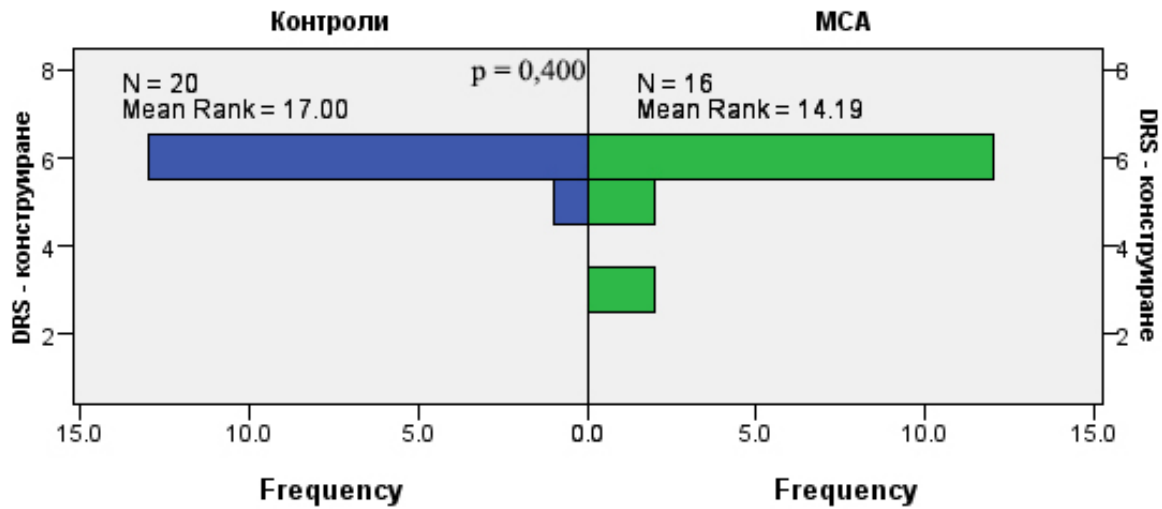
Фигура 13. Сравнителен анализ на резултати от теста BNT при пациентите с МСА и контролната група.

4.1.6 Оценка на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с МСА

При сравнение на резултатите от теста „часовник“ не се установява статистически значима разлика между пациентите с МСА и здравите контроли ($p = 0,224$, $U = 82,5$, $z = -1,476$) (фигура 14). Аналогични са резултатите при използване на субтеста конструиране на DRS ($p = 0,400$, $U = 91$, $z = -1,346$) (фигура 15).



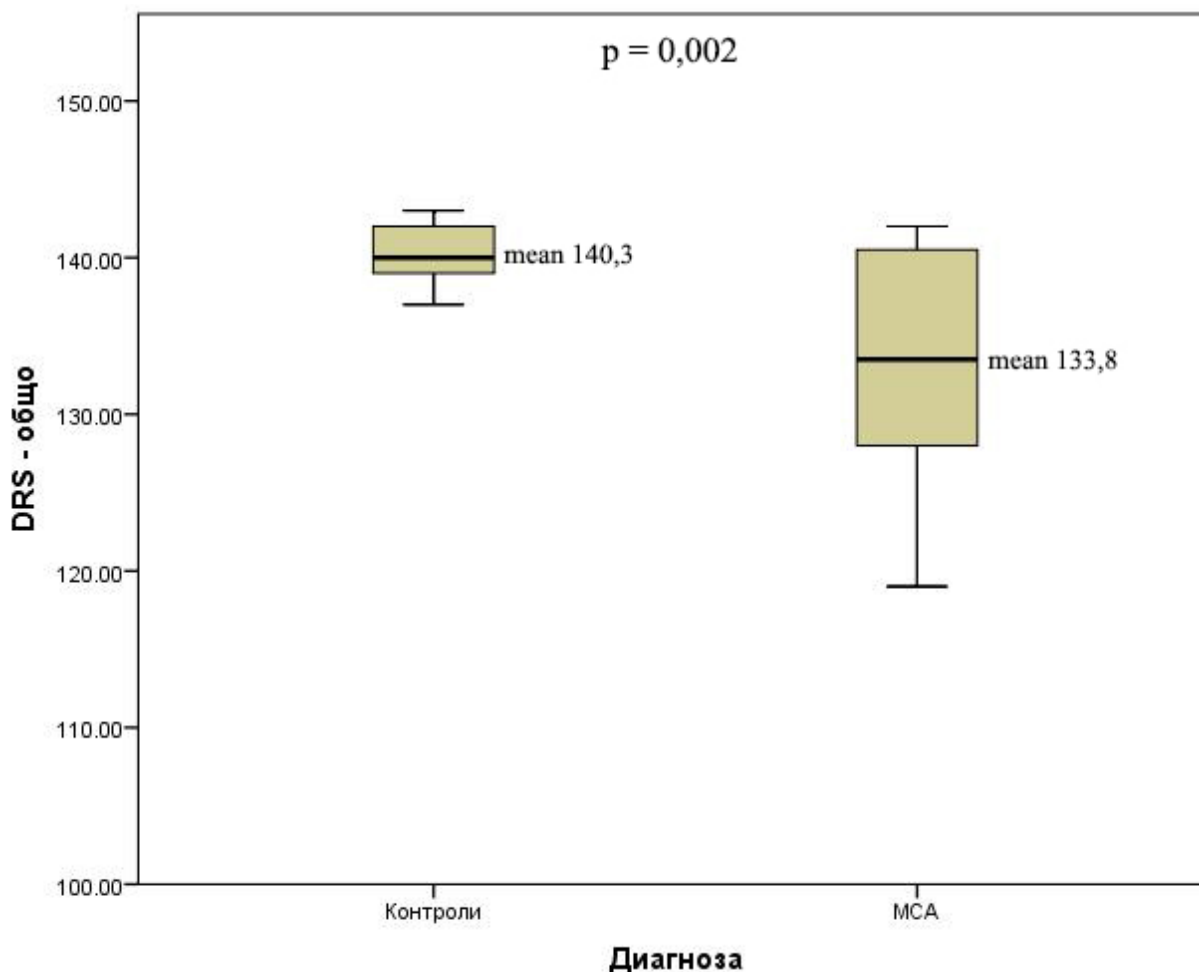
Фигура 14. Сравнителен анализ на резултати от теста „часовник“ при пациентите с МСА и контролната група.

Independent-Samples Mann-Whitney U Test**Диагноза**

Фигура 15. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за конструиране на DRS при пациентите с МСА и контролната група.

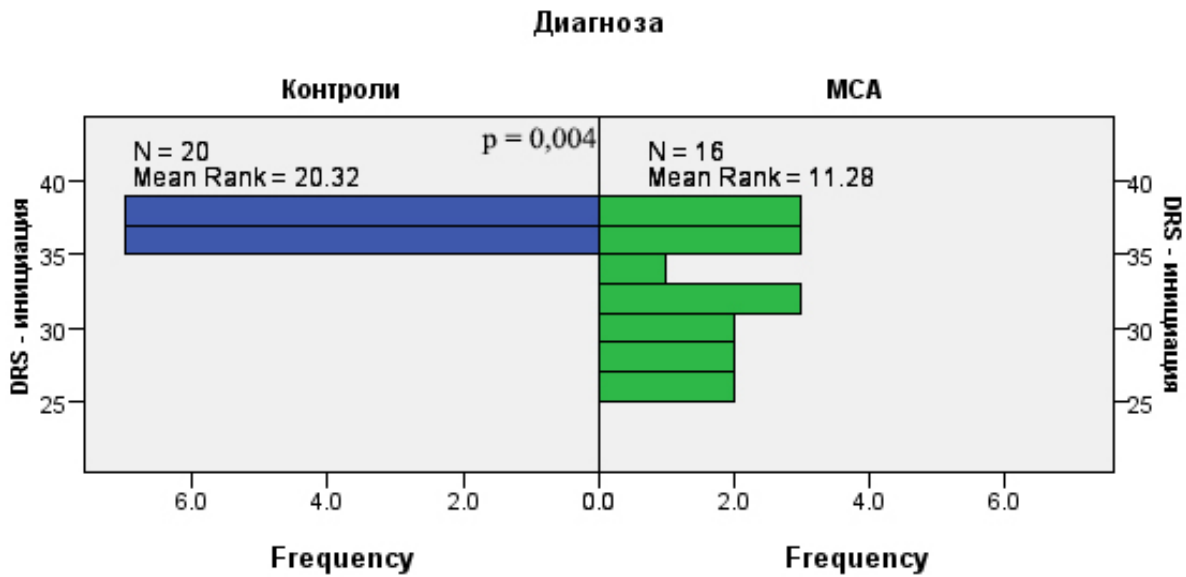
4.1.7 Профил на когнитивните нарушения при пациентите с МСА оценен с DRS

Статистически значима разлика между двете групи се отчита в общия резултат на теста DRS-2 ($p=0,002$; $133,80 \pm 7,05$ vs $140,35 \pm 1,98$) (фигура 16), което се дължи основно на нарушение в субтеста за инициация при групата на МСА ($p=0,004$, $U=44,5$, $z=-2,873$) (фигура 17). Не се установяват статистически значими разлики в резултатите между МСА и контролите по отношение на всички останали субтестове - конструиране, внимание, концептуализация, памет (фигура 15,18-20).



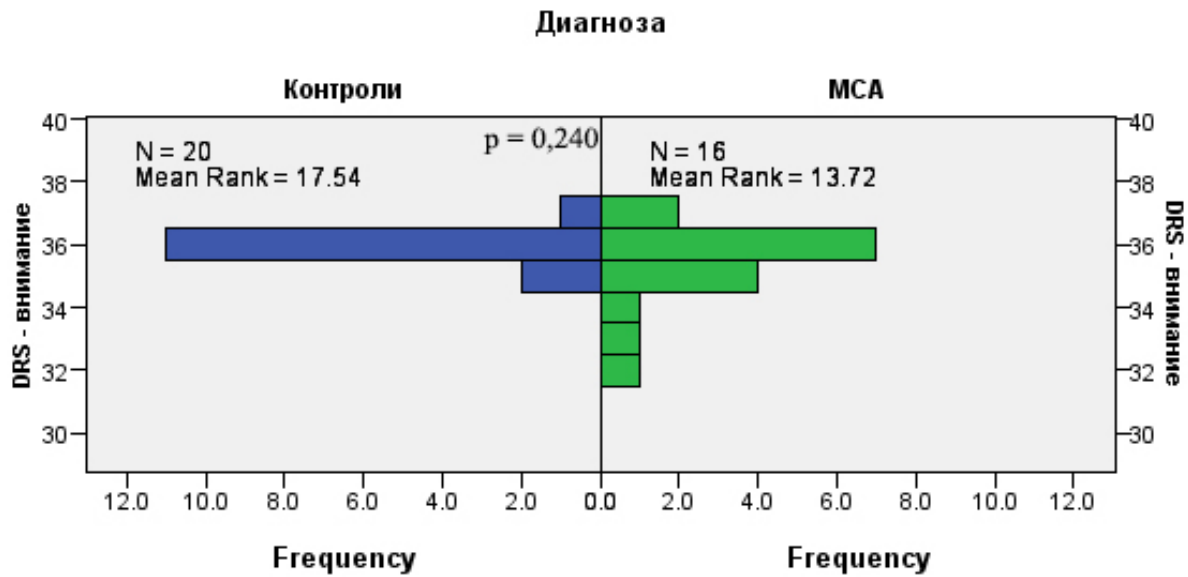
Фигура 16. Сравнителен анализ на общия резултат от теста DRS при пациентите с МСА и контролната група.

Independent-Samples Mann-Whitney U Test



Фигура 17. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за инициация на DRS при пациентите с МСА и контролната група.

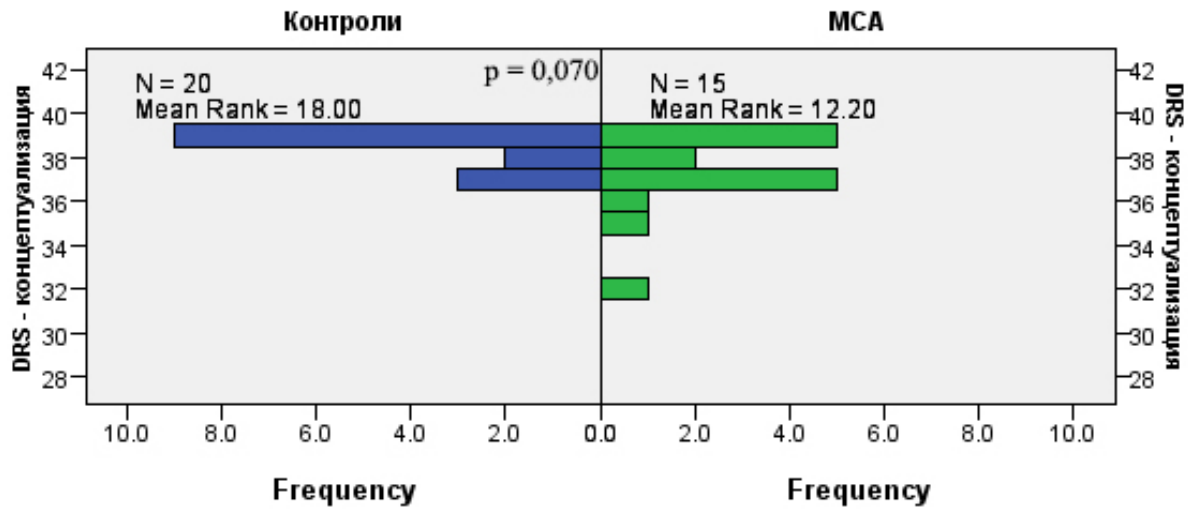
Independent-Samples Mann-Whitney U Test



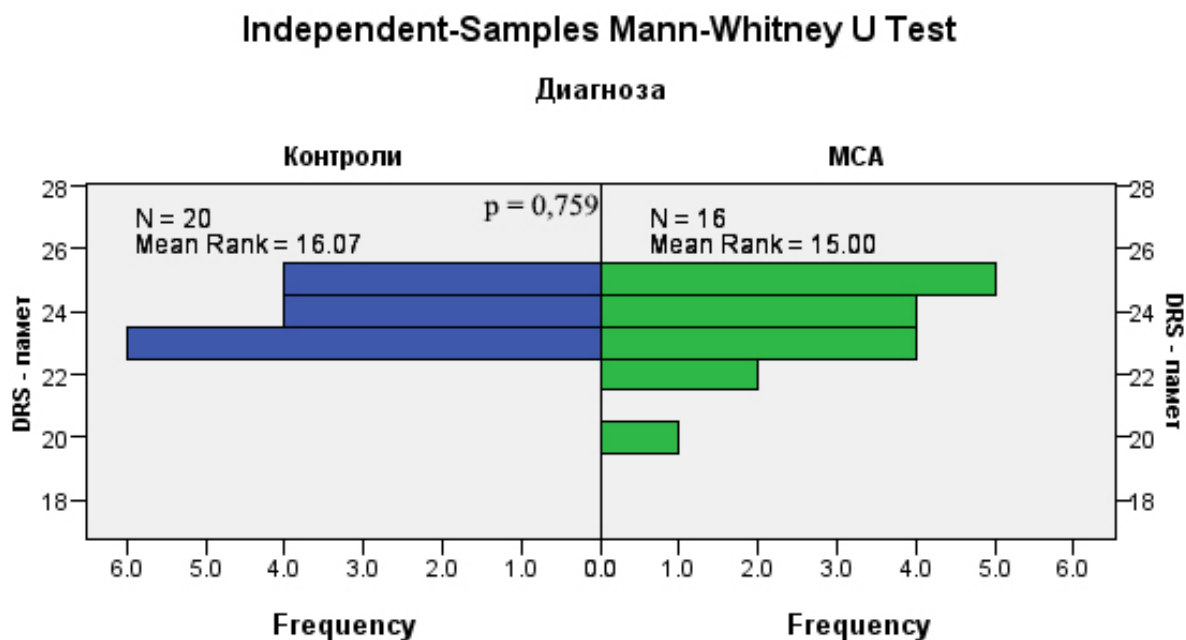
Фигура 18. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за внимание на DRS при пациентите с МСА и контролната група.

Independent-Samples Mann-Whitney U Test

Диагноза



Фигура 19. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за концептуализация на DRS при пациентите с МСА и контролната група.



Фигура 20. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за памет на DRS при пациентите с МСА и контролната група.

4.1.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при МСА

Настоящото проучване изследва тежестта и профила на когнитивните нарушения при група пациенти с МСА чрез батерия от невропсихологични тестове за оценка на общ когнитивен статус, памет, внимание и езекутивни функции, езикови и зрително-пространствени способности. Подобен вид изследвания в литературата в световен мащаб са ограничени и противоречиви. В българската литература публикуваните изследвания до момента се свеждат до описание на единичен клиничен случай [Петрова и съавт.,2007]. До съвсем скоро МСА се е смятала основно за двигателно заболяване, при което евентуална изява на дементен синдром налага ревизия на диагнозата. Все още според настоящите диагностични критерии деменцията е изключващ критерий. В последно време обаче, нарастващ брой изследвания сочат наличие на различни по тежест когнитивни нарушения

при 20-40% от пациентите с МСА. Въпреки че в повечето случаи се касае за леки нарушения, някои автори докладват и изява на дементен синдром с честота 14-16% [Wenning и съавт., 2000; O'Sullivan и съавт., 2008]. В повечето случаи клинично значим когнитивен дефицит е късен симптом, който се изявява средно 7 години след поставяне на диагнозата [O'Sullivan и съавт., 2008]. Описани са, обаче и ранни такива като в редки случаи прогресията им може да изпреварва тази на двигателния дефицит [Kitayama и съавт., 2009; Konagaya и съавт., 1999]. Нарастващ брой публикации, свързани с когнитивните нарушения при МСА корелират с данните от невроизобразяващи изследвания, при които освен характерното засягането на подкорови структури се наблюдава и прогресираща атрофия на фронтотемпоралните дялове. Това намира и патологично потвърждение чрез установяването на невронална загуба, астроглиоза и глиални цитоплазматични включвания във фронталните и темпорални региони при дементни пациенти с МСА [Brenneis и съавт., 2007; Horimoto и съавт., 2000; Konagaya и съавт., 2002; Luo и съавт., 2008].

В настоящето проучване пациентите с МСА демонстрираха леко по степен когнитивно нарушение със среден резултат от теста MMSE = 28,25 т., което е в унисон и със сравнително малката средна продължителност на заболяването в групата. Трябва обаче да подчертаем, че тези резултати не са показателни за тежестта на когнитивните нарушения при МСА като цяло, тъй като пациенти с деменция бяха изключени от изследването във връзка с действащите критерии, т.е. то се проведе само при недементни пациенти с МСА. Разделението на пациентите на дементни/недементни беше осъществено чрез прилагане на cut-off скорове на широко използвани скрининг тестове за изследване на общ когнитивен статус- MMSE и DRS. За MMSE беше приет cut-off скор от

24, за който е доказана 66% чувствителност и 99% специфичност при диагностицирането на деменция [Mahieux и съвт., 1995]. За резултатите от скалата за оценка на деменция DRS беше възприет cut-off скор от 123т, който според едно проучване диагностицира дементен синдром с 92,65% чувствителност и 91,4% специфичност [Llebaia и съвт., 2008]. Средните резултати на теста за оценка на общия когнитивен статус MMSE при пациентите с МСА не показаха отклонение спрямо контролната група. При използването на MMPE обаче, се доказаха силна тенденция към значимо по-ниски резултати при болните с МСА. Сравнението на резултатите от третия скрининг тест- общия скор на скалата за оценка на деменция DRS показва категорично, че групата с МСА се справя значително по-лошо спрямо контролите. Получените резултати от изследване на общ когнитивен статус с три различни теста не са непременно в противоречие един с друг, а могат да се обяснят с различната им чувствителност за откриване на нарушения от фронто-субкортикален тип, каквито са очаквани при МСА. Известен факт е, че широкоизползваният скрининг тест MMSE е недостатъчно чувствителен към нарушения от фронтален тип. От друга страна MMPE, който е разработен на базата на MMSE е ориентиран към оценката на когнитивни нарушения предимно засегнати при ПБ-внимание и екзекутивни функции, зрительно-пространствени способности, памет [Mahieux и съвт., 1995]. Скалата за оценка на деменция DRS също е чувствителна към фронто-субкортикални нарушения, характерни за заболяванията със засягане на базалните ганглии [Aarsland и съвт., 2003]. В случая резултатите показват, че тестът MMSE не е подходящ за оценка на общ когнитивен статус при МСА, поради недостатъчната му чувствителност, което е в потвърждение на установеното от Вак и съавтори [Вак и съвт., 2005b].

Проучванията върху профила на когнитивните нарушения при МСА до момента показват противоречиви данни. Най- характерно и често докладвано нарушение при МСА е засягането на езекутивните функции. Тук се включват нарушена семантична и фонемна флуентност [Dujardin и съавт., 2003; Kawai и съавт., 2008], персеверативно поведение [Као и съавт., 2009], както и различни нарушения в способността за решаване на задачи, когнитивната флексибилност, инхибицията, вниманието и работната памет [Dujardin и съавт., 2003; Као и съавт., 2009]. По-рядко се докладват нарушения в други когнитивни сфери като внимание, памет, зрително-пространствени способности, като данните от различните проучвания са противоречиви [Brown и съавт., 2010; Siri и съавт., 2013]. По отношение на профила на когнитивните нарушения при МСА настоящето проучване установява основно дефицити в тестовете за внимание и езекутивни функции- цифров обхват в обратен ред, семантична и фонемна вербална флуентност, DRS-инициация, ТМТ- А и В, Струп тест, брой постигнати категории на MCST. Отчита се и нарушение в свободното припомяне – непосредствено и отдалечено на FCSRT в сравнение с контролната група, които данни ще бъдат допълнително интерпретирани в рамките на първичен или вторичен паметов дефицит. Пациентите с МСА не показаха нарушение в използваните тестове за конструиране и назоваване в сравнение с контролната група.

Данните от настоящето проучване за преобладаващо засягане на езекутивните функции при пациентите с МСА са в потвърждение на литературата. Дизекзекутивният синдром е сочен като най-честият и характерен дефицит при МСА като в различните проучвания честотата му варира, достигайки близо 50% [Brown и съавт., 2010; Lyoo и съавт., 2008; Siri и съавт., 2013]. Едно от малкото мултицентрови изследвания, обхващащо голям брой пациенти с МСА (372) установява, че нарушение в езекутивните функции се

среща в около 30% от случаите [Brown и съавт., 2010]. В подкрепа на литературните данни, настоящето проучване установява нарушение в семантичната и фонемна флуентност при МСА в сравнение с контролите, като по-изразени са нарушенията във фонемната флуентност [Lange, и съавт., 2003]. Уместно е да се отбележи, че процесът на генериране на думи зависи от взаимодействието на фронталните дялове, които осигуряват стратегии за извличане на информация и темпоралните дялове, с които се свързва семантичният склад. Изследваните пациенти демонстрираха по-изразено нарушение във фонемната отколкото в категориалната флуентност, което наред със съхраненото назоваване говори за липса на семантичен дефицит. В тази връзка нарушената вербална флуентност беше интерпретирана като следствие на екзекутивна дисфункция и по-точно нарушение в изработването и поддържане на стратегия. Нарушение в разпределеното внимание и способността за формиране на концепции, когнитивна флексибилност се доказва при използването на теста ТМТ, като пациентите с МСА се справиха с двете му части значително по-бавно от контролите. Данните потвърждават няколко други проучвания при пациенти с МСА, които използват в батерията си този тест [Pillon и съавт., 1995; Chang и съавт., 2009]. Прави впечатление и значимата разлика между двете групи при сравняване на производния показател ТМТ В – А, което отново е белег в подкрепа на изразено нарушение в екзекутивните функции. От друга страна резултатите от ТМТ се измерват в секунди, което означава, че не е изключено двигателният дефицит при МСА също да допринася за нарушенията. При МСА се установи дефицит в инхибиторния контрол, способността за решаване на задачи и вземане на решения и превключване, оценени с два теста, особено чувствителни при нарушения от фронтален тип- Струп тест и MCST. Те се справиха значително по-бавно с теста струп и постигнаха

по-малко общ брой категории в сравнение с контролната група. Тези резултати са в подкрепа на повечето проучвания в литературата и в противоречие с данните на Pillon и съавтори, които не намират отклонения от нормата на тестовете WCST и Струп при МСА [Pillon и съавт., 1995; Месо и съавт., 1996; Monza и съавт., 1998]. Въпреки установения от тях чрез други тестове дисекзекутивен синдром, Pillon и съавтори обясняват този факт със селективна увреда на ексекутивните функции. В допълнение на описания дисекзекутивен синдром при МСА, се наблюдава и засягане на процесите на внимание, оценени с тестовете ТМТ-А и цифров обхват в обратен ред, което отново потвърждава данните от други подобни проучвания [Lange и съавт., 2003; Kawai и съавт., 2008].

Към момента, литературните данни по отношение на паметовия дефицит при МСА са противоречиви. Повечето автори докладват нарушения в припомнянето на заучената информация при съхранено разпознаване, други обаче установяват и нарушение в кодирането [Pillon и съавт., 1995; Као и съавт., 2009; Burk и съавт., 2006]. Balash и съавтори свързват тези различия с двата фенотипа на МСА. Те смятат, че докато за МСА-П е характерно нарушено извличане на информация, пациентите с МСА-Ц демонстрират дефицит в заучаването с нарушено разпознаване и внимание [Balas и съавт., 2010]. Авторите обясняват тези резултати с различията в локализацията на установената атрофия. Докато базалните ганглии се свързват с работната памет и непосредственото свободно припомняне, малкият мозък се асоциира с нарушение в разпознаването и отдалеченото припомняне. Въпреки че точната роля на малкия мозък в когнитивните процеси не е установена, някои проучвания насочват към ролята му в кодирането и съхранението на информация [Chen и съавт., 2005]. Едно от трите изследвания обаче,

които сравняват директно разликите в когницията между двата подтипа на МСА не установява разлики между тях [Siri и съавт., 2013].

В тази връзка в настоящето проучване използваме теста FCSRT, който може да разграничи същинския паметов дефицит от вторични паметови нарушения, дължащи се на нарушено внимание и екзекутивни функции. Пациентите с МСА демонстрираха нарушено свободно припомняне- непосредствено и отдалечено на фона на съхранено общо припомняне и разпознаване. Доброто подпомагане, заедно със съхраненото разпознаване говори за нарушение в стратегиите за извличане на информация при липса на същински паметов дефицит. Нашите резултати са в подкрепа на хипотезата за паметови нарушения, дължащи се на доказани и с други тестове дизекзекутивен синдром при тези пациенти. Въпреки това дизайнът на изследването не може да изключи появата на същински паметов дефицит в хода на заболяването, тъй като някои автори го свързват с корово засягане на темпорални структури, което се явява на по-късен етап.

За разлика от епизодичната памет, краткосрочната памет, оценена с цифров обхват с прав ред е съхранена при МСА, което потвърждава резултатите на други проучвания [Као и съавт., 2009; Вилк и съавт., 2006]. До момента данните от литературата, касаещи зрительно-пространствени нарушения при МСА са малко и противоречиви, като се отчита липса на системен подход при тяхното изследване. Докато някои автори отчитат зрительно-пространствени нарушения свързани с прогресията на МСА, други отричат тяхното съществуване дори при пациенти с тежък двигателен дефицит в напреднал стадий на заболяването [Soliveri и съавт., 2000; Вак и съавт., 2006]. При това трябва да се отчете факта, че проучването, което не установява отклонения в зрительно-пространствени функции при МСА използва тест, който е подходящ за изследване на подобни нарушения

при наличието на двигателен и езекутивен дефицит, какъвто е случая при МСА [Вак и съавт., 2006]. Както вече беше подчертано, повечето тестове за оценка на зрително-пространствени способности са комплексни задачи, често свързани с прерисуване или конструиране на фигури, изпълнението на които изисква съхранен езекутивен контрол и липса на двигателни нарушения като ригидност, брадикинезия, атаксия, апраксия.

За изпълнението на теста „часовник“, освен съхранени зрително-пространствени и конструктивни способности, се изисква и съхранен езекутивен и двигателен контрол. Влиянието на езекутивните функции при „теста часовник“, би могло да се минимализира чрез използването на различни методи за оценка. Във връзка с неясния принос на езекутивните функции за зрително-пространствените нарушения при МСА, за оценка на резултатите от този тест целенасочено беше предпочетен метода на Съндерланд. Едно проучване доказва, че методът на Съндерланд се характеризира с ниска чувствителност за отчитане на налични езекутивни нарушения (18%). Това означава, че установени дефицити по метода на Съндерланд на „теста часовник“ се дължат по-скоро на нарушени зрително-пространствени функции отколкото на нарушени езекутивни функции [Juby и съавт., 2002]. В тази връзка настоящето проучване не установява нарушения в зрително-пространствените способности при МСА, оценени с теста „часовник“ и подskalата конструиране на DRS. Както вече беше подчертано нарушението на зрително-пространствените функции при МСА в повечето случаи е свързано с по-голяма продължителност на заболяването. Това корелира с данните на Van Laege и съавтори, които асоциират прогресията на когнитивния дефицит при МСА с намалена перфузия на париеалната асоциативна и зрителната кора, както и на лимбични структури. Mentis и съавтори установяват връзка на същите тези региони както със зрително-пространствени,

така и с паметови нарушения [Van Laere и съавт., 2004; Lyoo и съавт., 2008]. Тъй като проучването ни е срезово и обхваща пациенти със сравнително малка продължителност на заболяването не може да се отхвърли възможността зрително-пространствени и паметови нарушения да се изявят в хода на прогресията.

Тъй като езиковите способности са типично корова функция, малкото подобни изследвания при МСА, смятана за заболяване с изолирано засягане на подкорови структури не е изненада. Въпреки недостатъчното изследвания, езиковите нарушения не са характерни за МСА и се докладват рядко [Lyoo и съавт., 2008]. За оценка на езиковите функции бяха използвани тестът за семантична флуентност и за назоваване BNT. Нарушенията в семантичната флуентност при МСА спрямо контролите беше интерпретирана в рамките на дисекзекутивния синдром (вж екзекутивни функции). Настоящото проучване не установи нарушение в назоваването при МСА. Въпреки че този резултат потвърждава повечето литературни данни, е необходимо уточнението, че то беше проведено при недементни болни с МСА [Lyoo и съавт., 2008; Као и съавт., 2009]. Kim и съавтори, обаче отчитат разлики в назоваването при дементни и недементни пациенти с МСА, като нарушение в назоваването се докладва при дементните пациенти, което авторите интерпретират в контекста на засягане на темпорални структури [Kim и съавт., 2013].

Както беше вече споменато, пациентите с МСА демонстрираха значително по-нисък общ резултат на скалата DRS в сравнение с контролната група, като нарушения бяха отчетени само при подскалата инициация/персеверация, което е в унисон с установения дисекзекутивен синдром и в частност нарушената вербална флуентност. Постиженията на останалите подскали не показаха отклонения от нормата. Тези резултати

са съпоставими с голяма част от литературните данни, докато други в допълнение установяват и нарушение в паметовата подскала при малък процент от пациентите с МСА [Brown и съавт., 2010; Вак и съавт., 2005a].

В обобщение, когнитивните нарушения при МСА установени от настоящето проучване са леки по степен и се ограничават до дисекзекутивен синдром при липсата на корови дефицити. Този профил може да се обясни с класическата хипотеза за стриато-фронтална деаферентация. Срезовият характер на изследването проведено в сравнително ранен стадий обаче, не може да изключи по-късната поява на същински паметов дефицит или зрително-пространствени нарушения като израз на прогресиращо въвличане на мозъчната кора в частност фронталната, а по-късно темпоралната и париетална от първичен патологичен процес [Луоо и съавт., 2008]. В този ред на мисли не е задължително различните данни в литературата относно профила на когнитивните нарушения при МСА да са в противоречие. Тъй като повечето от тях са срезови, те представляват просто отражение на моментното когнитивно функциониране при едно прогресиращо заболяване, какъвто недостатък има и настоящето проучване. Този факт обуславя нуждата от лонгитудинално проследяване на когнитивните нарушение при МСА.

4.2 Резултати при изследвания контингент пациенти с ПСП

Резултатите от проведените невропсихологични тестове при 15 пациента с вероятна ПСП бяха сравнени чрез използване на статистически методи (Т критерия на Стюdent за независими извадки и тест на Ман-Уитни) с резултатите на 20 здрави контроли. Те са представени в таблица 3.

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

Невропсихологичен тест (макс. точки)	ПСП n=15	Контроли n=20	р- стойност
MMSE (30)	с.с. 24,60 ±2,66	с.с.28,92±0,91	p=0,000
MMP (32)	с.с. 24,76 ±4,08	с.с 29,64±1,54	p=0,001
DRS общо (144)	с.с. 105,06 ±35,23	с.с.140,35±1,98	p=0,002
DRS внимание (37)	с.с. 34,50 ±1,50	с.с.35,92±0,47	p=0,006
DRS инициация (37)	с.с. 22,85±7,57	с.с.36,21±0,89	p=0,000
DRS конструиране (6)	с.с. 4,28 ±2,26	с.с.5,92±0,26	p=0,039
DRS концептуализация (39)	с.с. 31,00 ±7,31	с.с.38,42±0,85	p=0,000
DRS памет (25)	с.с. 19,92 ±4,04	с.с.23,85±0,86	p=0,002
Цифров обхват прав ред	с.с. 4,40 ±0,82	с.с.6,00±0,87	p=0,000
Цифров обхват обратен ред	с.с. 2,66 ±0,48	с.с.4,78±1,05	p=0,000
Свободно припомняне FCSRT (48)	с.с. 19,92 ±6,53	с.с.29,14±5,41	p=0,001
Общо припомняне FCSRT (48)	с.с. 40,00 ±6,46	с.с.45,35±2,59	p=0,028

Отдалечено свободно припомняне FCSRT (16)	с.с. 6,60 ±2,35	с.с.12,42±2,50	p=0,000
Отдалечено общо припомняне FCSRT (16)	с.с. 14,46 ±0,87	с.с. 15,85±0,53	p=0,000
Индекс чувствителност на подпомагане FCSRT	с.с. 0,75 ±0,19	с.с.0,87±0,09	p=0,089
Разпознаване стимули FCSRT (16)	с.с. 14,61 ±1,75	с.с.15,92±0,26	p=0,011
Разпознаване фалшиво положителни (32)	с.с. 0,22 ±0,44	с.с.0,07±0,26	p=0,557
Вербална флуентност (животни)	с.с. 8,71 ±3,49	с.с.22,21±3,70	p=0,000
Вербална флуентност (м)	с.с. 4,5 ±1,87	с.с.14,78±3,92	p=0,000
Назоваване Boston naming test (15)	с.с. 13,00 ±1,96	с.с.14,50±0,65	p=0,016
TMT – А (сек)	n=9, с.с. 89,88 ±44,52	с.с.45,57±9,79	p= 0,000
TMT – В (сек)	n=7, с.с. 249,14 ±87,07	с.с.113,64±23,51	p=0,000
TMT В – А (сек)	n=7, с.с. 180,28 ±84,22	с.с.68,07±25,21	p=0,000
Струп тест [брой думи]	с.с. 56,00 ±10,44	с.с.81,92±11,91	p= 0,000
Струп тест [брой цветове]	с.с. 38,36 ±6,94	с.с.63,50±6,07	p= 0,000
Струп тест [интерференция]	с.с. 12,18 ±9,22	с.с.36,00±6,28	p= 0,000
MCST - категории (6)	с.с. 2,22 ±2,04	с.с.6,00±0,00	p=0,000
Тест “часовник” (10)	с.с. 4,20 ±0,83	с.с. 9,37±0,80	p=0,000
UPDRS моторна част (108)	с.с. 36,57±16,63	N/A	N/A

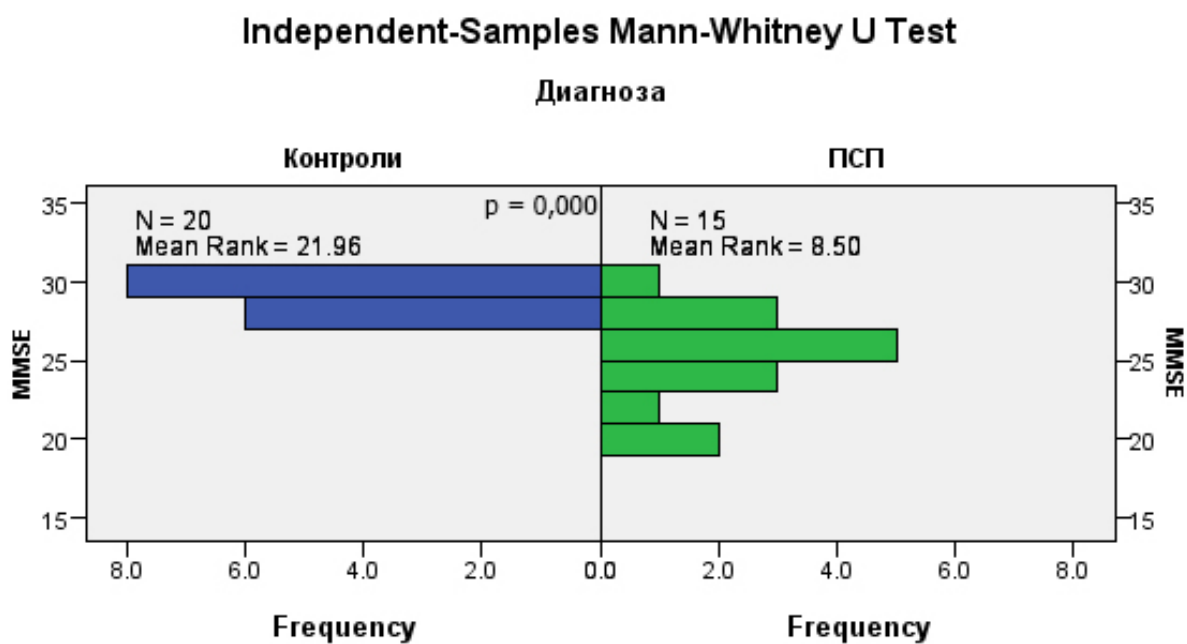
4.2.1 Демографска характеристика на пациентите с ПСП

Изследваните пациенти с ПСП са общо 15, от които 7 са мъже (46,7%) и 8 - жени (53,3%). Средната възраст на пациентите с ПСП е 64,8 г. с вариация от 52 до 72 г. С най-голям относителен дял са пациентите във възрастовата група от 60 до 70 г.- 9 пациента (60,0%), следвани от тези в 6 декада- 4 пациента (26,6%). Във възрастовата група над 70 г. са 2 пациента (13,4%). Средната продължителност на полученото образование е 11,5 г. с вариации от 8 до 17 г. Средната продължителност на заболяването е 2,7 г. с вариации от 1 до 4 г. Пациентите с ПСП са съпоставими по възраст ($p=0,158$, $U= 137,5$, $z= 1,426$) и образование ($p=0,102$, $U= 67$, $z= -1,732$) с контролната група, което е представено в таблица 4.

Таблица 4. Средна възраст и образование на пациентите с ПСП и контролната група		
	ПСП, n=15	Контроли, n=20
Средна възраст (год)	64,80 ± 6,29	61,42 ± 6,98
Образование (год)	11,46 ± 3,73	13,57 ± 2,82

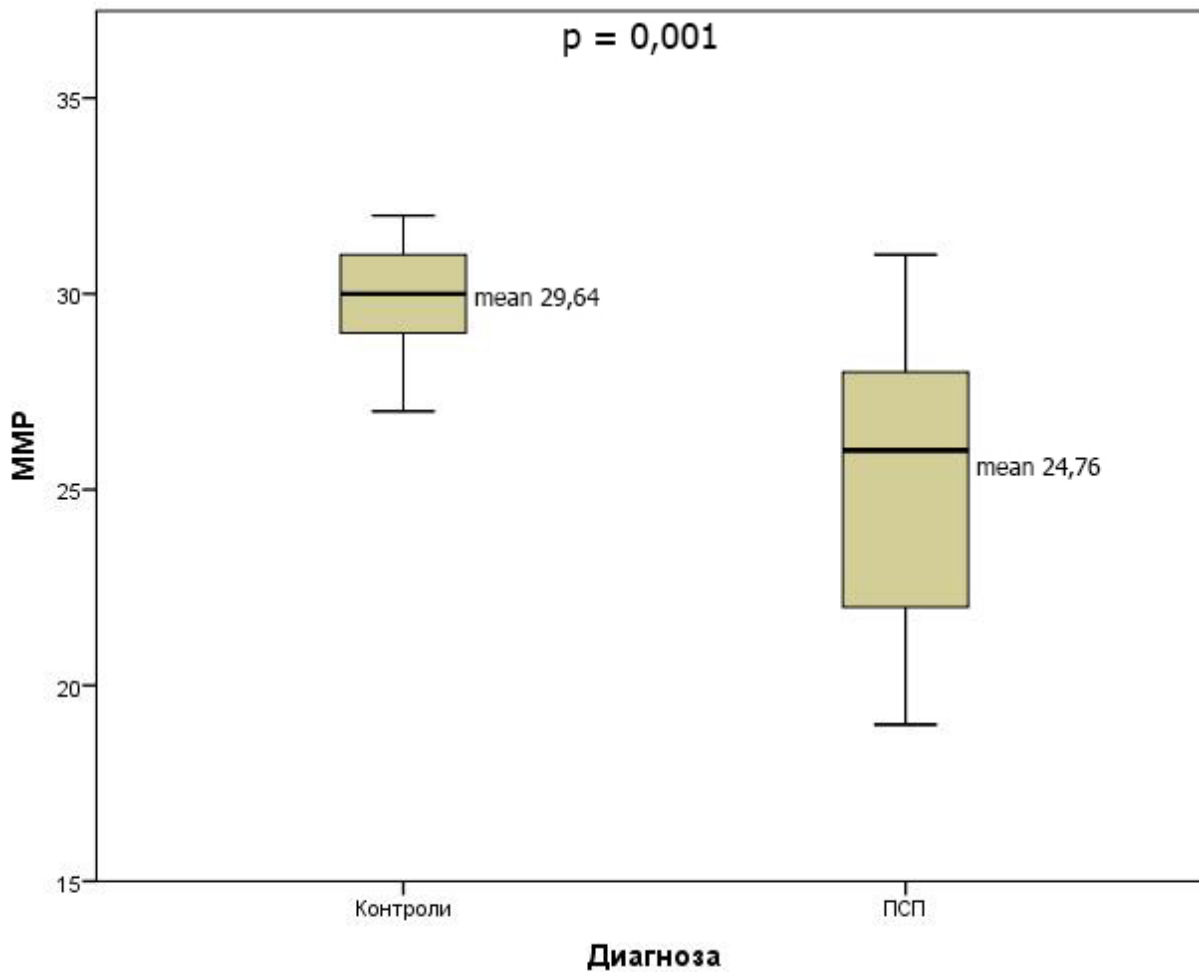
4.2.2 Общ когнитивен статус на пациентите с ПСП

Анализът на резултатите от общия когнитивен статус оценен с теста MMSE показва статистически значима разлика между пациентите с ПСП и контролите ($p=0,000$, $U= 7,5$, $z= -4,296$) (фигура 21).



Фигура 21. Сравнителен анализ на общия когнитивен статус оценен с MMSE при пациентите с ПСП и контролната група.

Аналогични резултати се получиха при сравняване на данните от ММРЕ като отново пациентите с ПСП са със значимо по-ниски средни стойности на постиженията от здравите контроли ($p=0,001$; $24,76\pm 4,08$ vs. $29,64\pm 1,54$) (фигура 22).

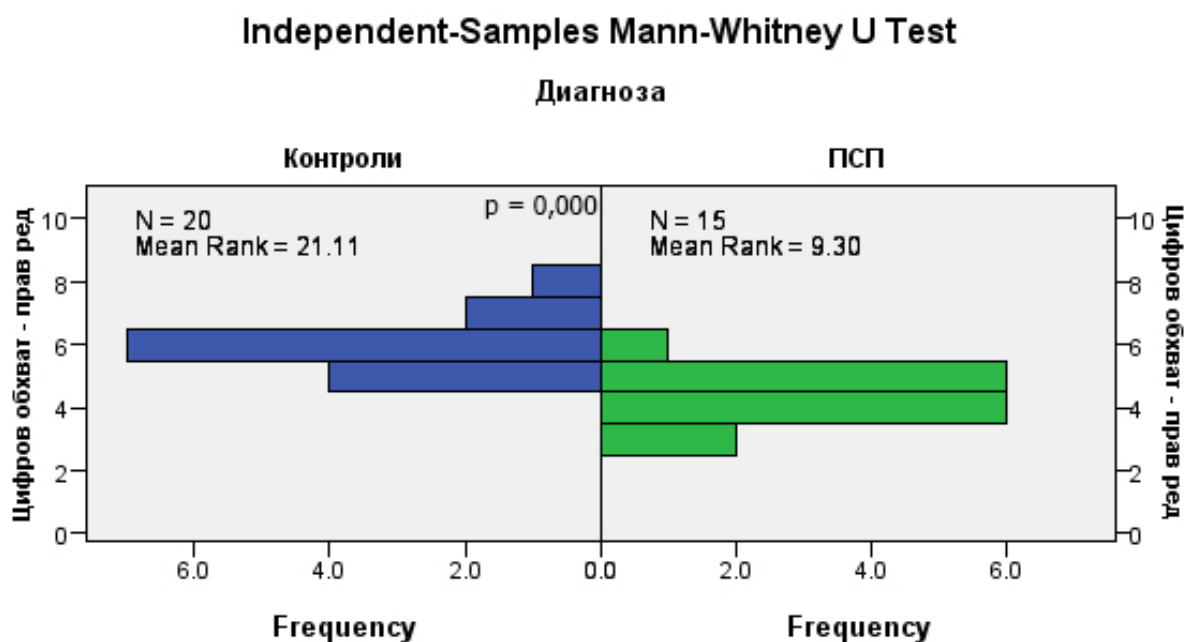


Фигура 22. Сравнителен анализ на общия когнитивен статус оценен с ММРЕ при пациентите с ПСП и контролната група.

4.2.3 Оценка на паметта при пациентите с ПСП

4.2.3.1 Оценка на работна памет при пациентите с ПСП

Тестът на Ман-Уитни установи нарушение в работната памет, изследвана с цифров обхват в прав ред при пациентите с ПСП в сравнение с контролната група ($p = 0,000$, $U = 19,5$, $z = -3,870$) (фигура 23).

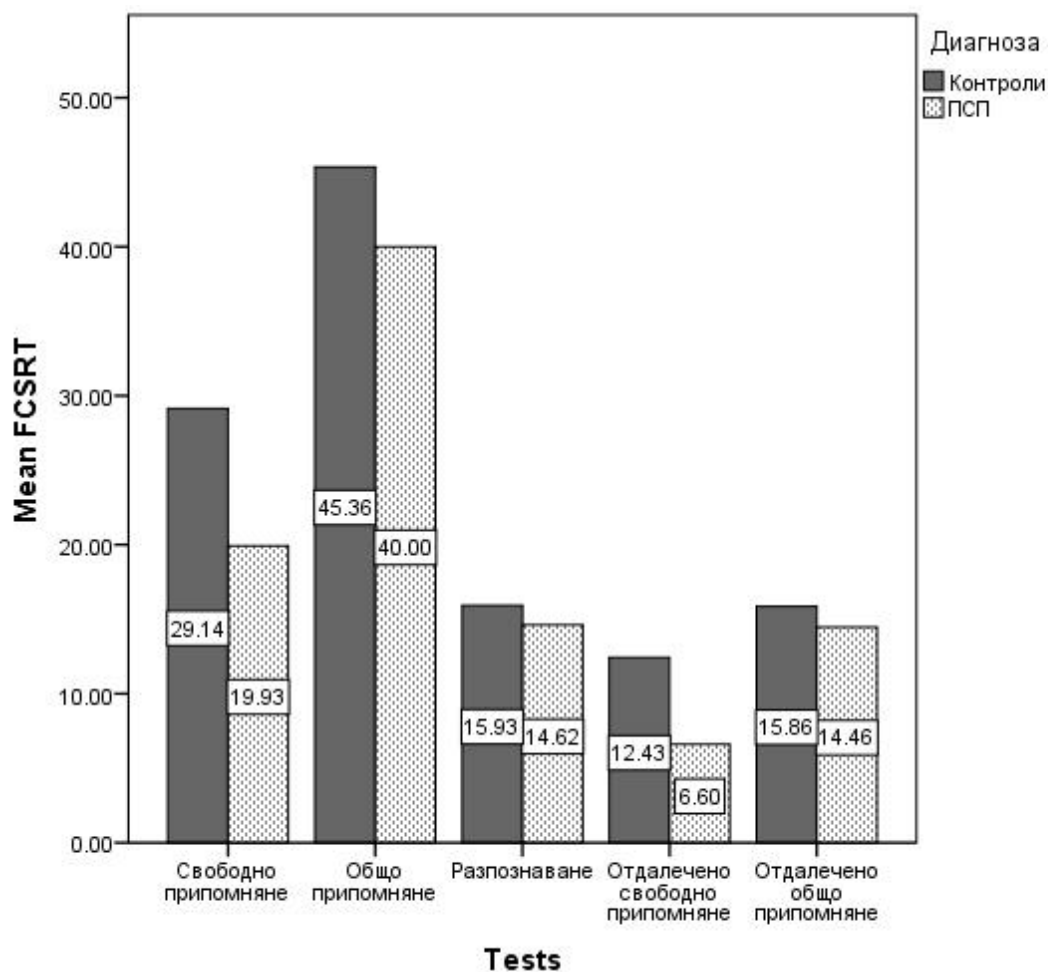


Фигура 23. Сравнителен анализ на работната памет при пациентите с ПСП и контролната група.

4.2.3.2 Оценка на вербална епизодична памет при пациентите с ПСП

Тестът на Ман-Уитни установи статистически значима разлика между резултатите на пациентите с ПСП и контролите както за свободното ($p=0,001$, $U = 26,5$, $z = -3,297$) така и за общото припомняне ($p=0,028$, $U = 28,5$, $z = -2,201$) на теста FCSRT. Индексът на чувствителност на подпомагане в групата с ПСП, обаче е съпоставим с този на

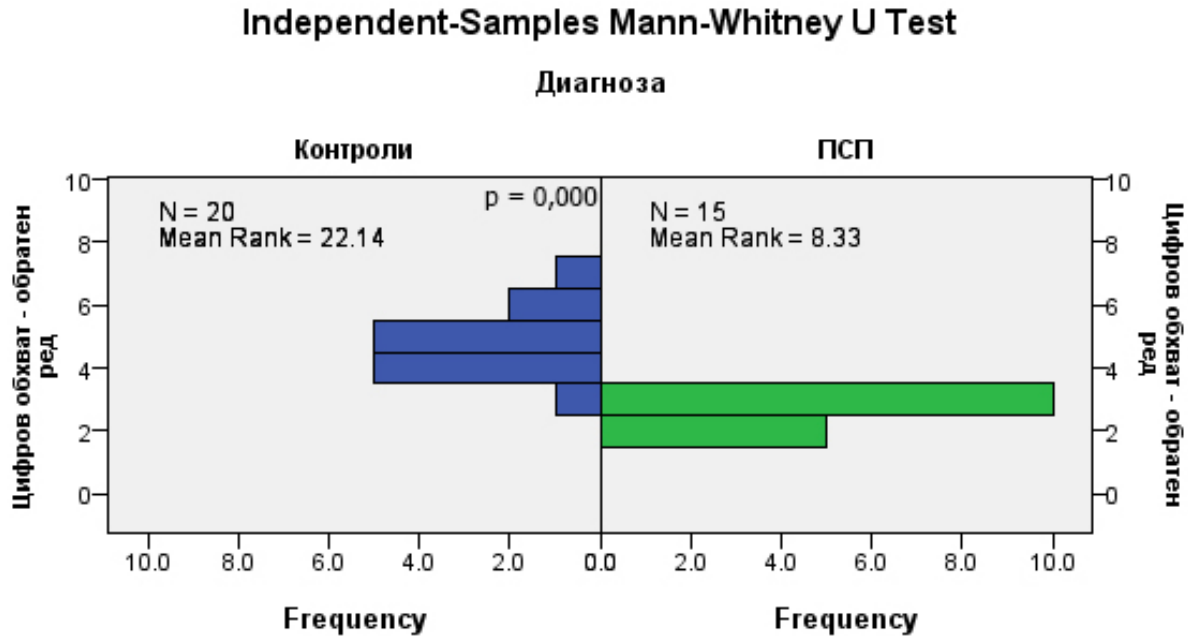
контролната група ($p=0,089$; $0,75\pm0,19$ vs. $0,87\pm0,09$). При анализа на данните за отдалечено свободно припомняне ($p=0,000$; $6,60\pm2,35$ vs. $12,42\pm2,50$) и отдалечено общо припомняне ($p=0,000$, $U= 21,5$, $z= -3,765$) на FCSRT отново бяха установени отклонения от нормата при групата с ПСП. Същите демонстрират и леко нарушение в разпознаване на стимули на теста FCSRT ($p=0,011$, $U= 39,5$, $z= -2,992$) (фигура 24).



Фигура 24. Сравнителен анализ на показателите на вербалната епизодична памет, оценена с FCSRT при пациентите с ПСП и контролната група.

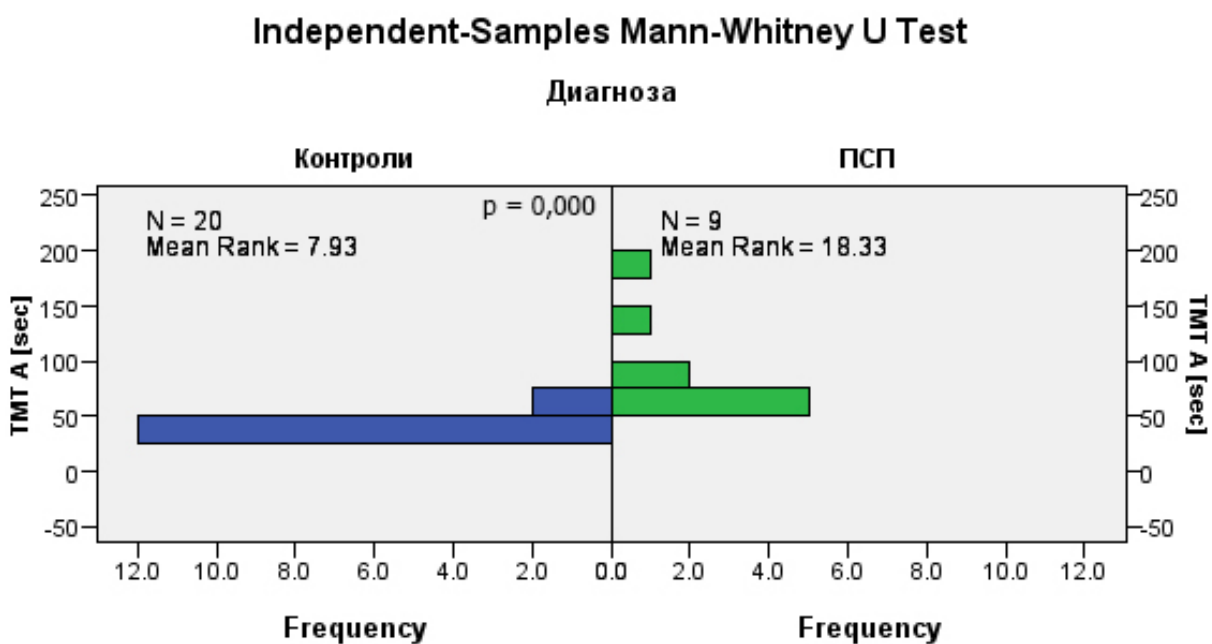
4.2.4 Оценка на внимание и екзекутивни функции при пациентите с ПСП

При сравнение на данните от постиженията на теста за цифров обхват в обратен ред се установи, че пациентите с ПСП показват статистически значимо по-ниски резултати от тези на контролната група ($p = 0,000$, $U = 5$, $z = -4,524$) (фигура 25).



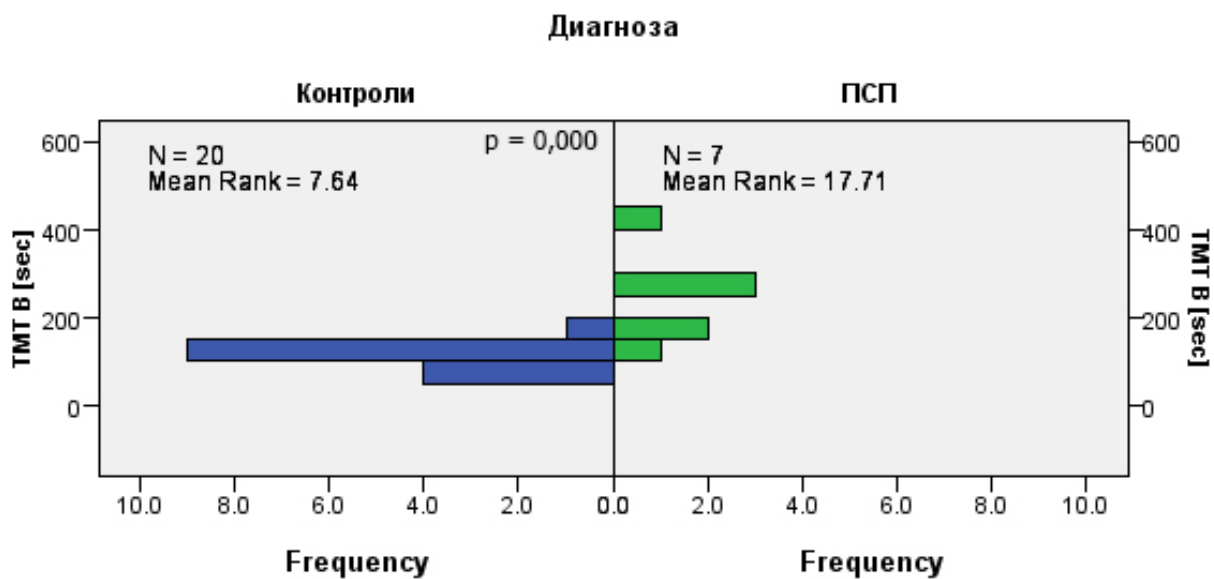
Фигура 25. Сравнителен анализ на постиженията на теста цифров обхват в обратен ред при пациентите с ПСП и контролната група.

Анализът на резултатите от теста ТМТ – А показват, че само 9 от пациентите с ПСП са се справили с теста като им е било необходимо значително повече време за изпълнение му отколкото на контролната група ($p= 0,002$, $U= 62$, $z= 2,920$) (фигура 26). Същите резултати се получиха и при сравнение на времето за изпълнение на теста ТМТ – В ($p= 0,000$, $U= 55$, $z= 3,120$), като само 7 (46,7%) от пациентите с ПСП се справиха с теста (фигура 27).



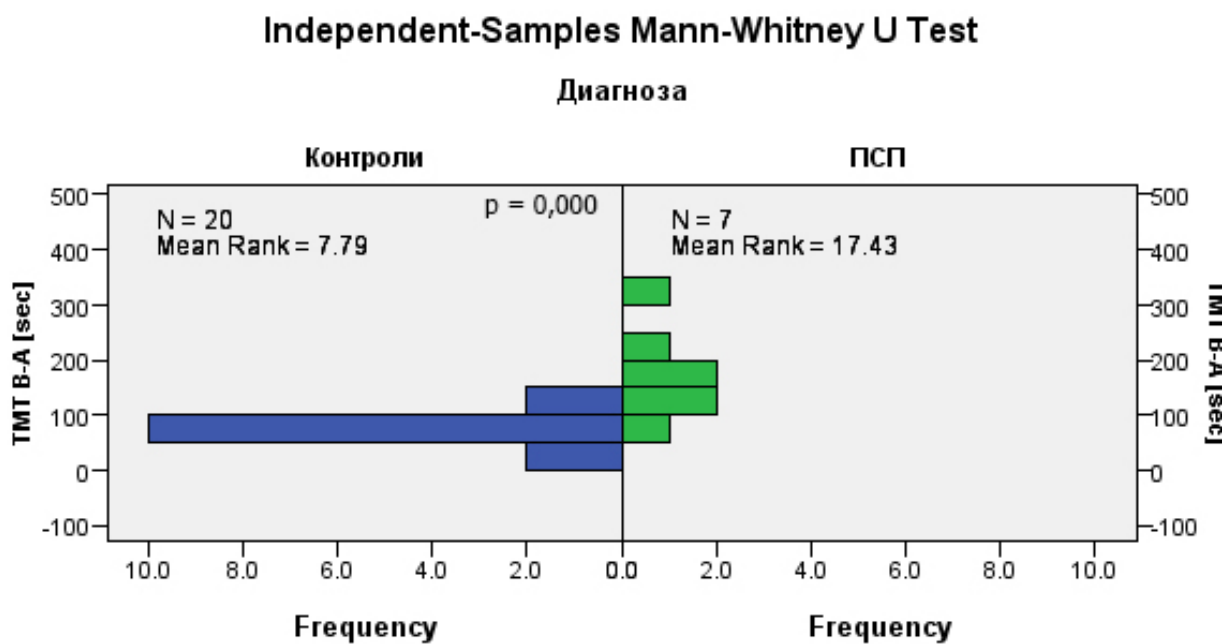
Фигура 26. Сравнителен анализ на резултатите от ТМТ–А (сек) при пациентите с ПСП и контролната група.

Independent-Samples Mann-Whitney U Test



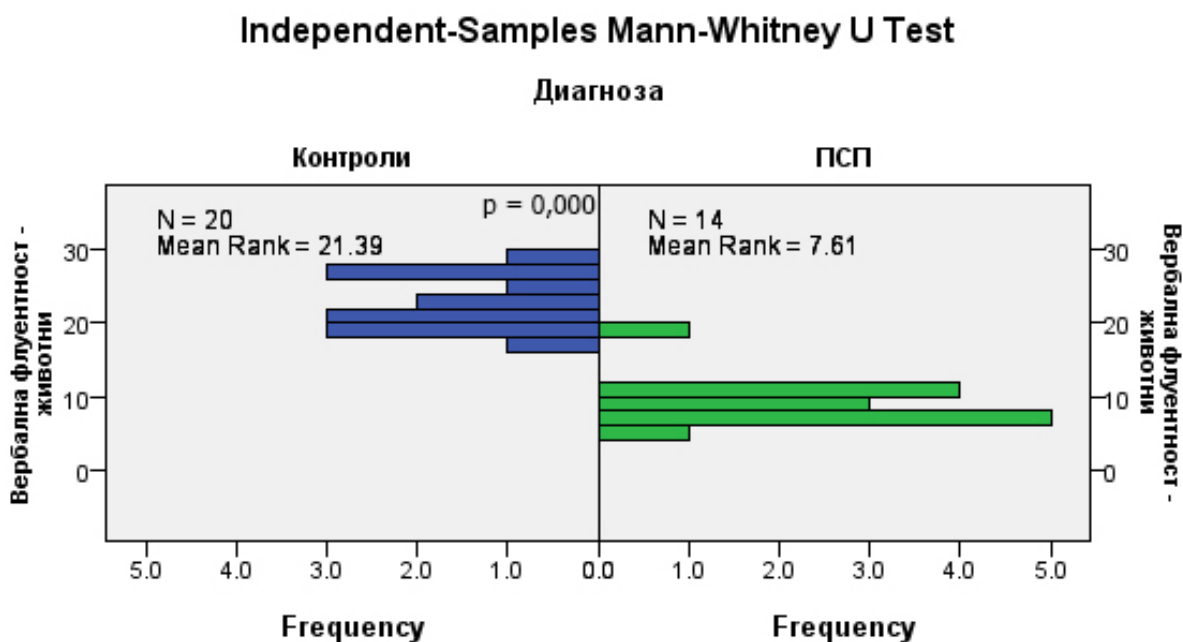
Фигура 27. Сравнителен анализ на резултатите от TMT – B (сек) при пациентите с ПСП и контролната група.

В допълнение групата с ПСП се справя диспропорционално по-лошо на теста TMT – В отколкото на TMT – А, което е видно от наличната статистически значима разлика между двете групи при сравнение на производния показател TMT В – А ($p = 0,002$, $U = 53$, $z = 2,891$) (фигура 28).

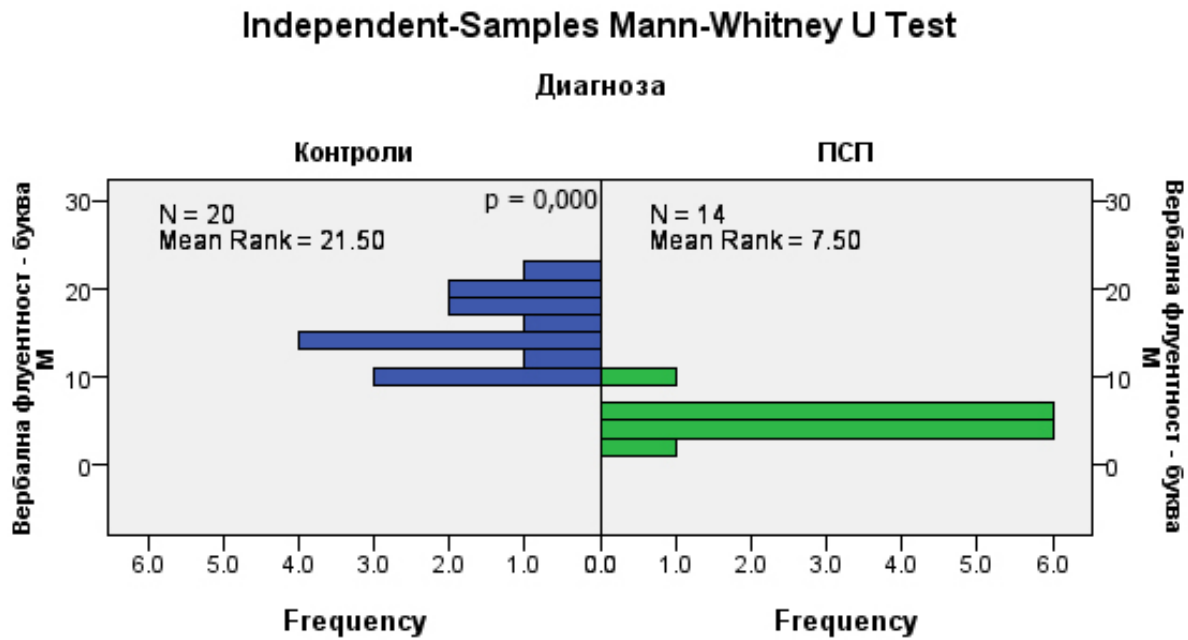


Фигура 28. Сравнителен анализ на резултатите от TMT В – А (сек) при пациентите с ПСП и контролната група.

Анализът на резултатите за вербална флуентност - както категориална ($p=0,000$, $U=1,5$, $z=-4,455$) така и фонемна ($p=0,000$, $U=0$, $z=-4,525$) установи статистически значимо по-малко генерирани думи за 1 мин. при пациентите с ПСП в сравнение с контролната група (фигура 29 и 30).

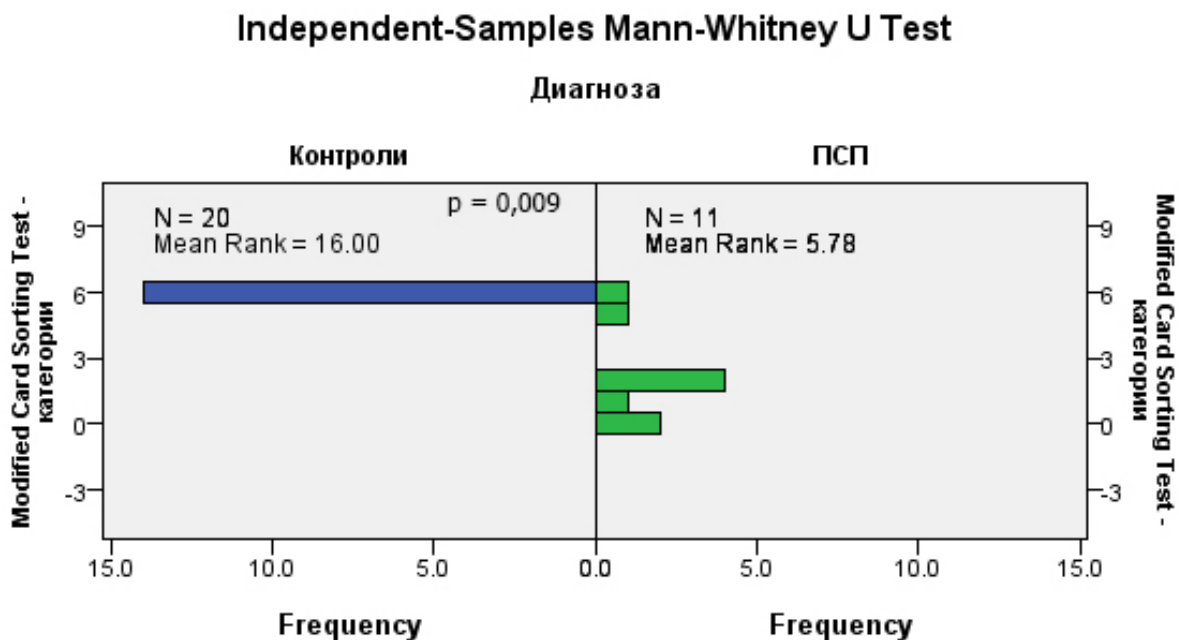


Фигура 29. Сравнителен анализ на резултатите от категориална вербална флуентност при пациентите с ПСП и контролната група.



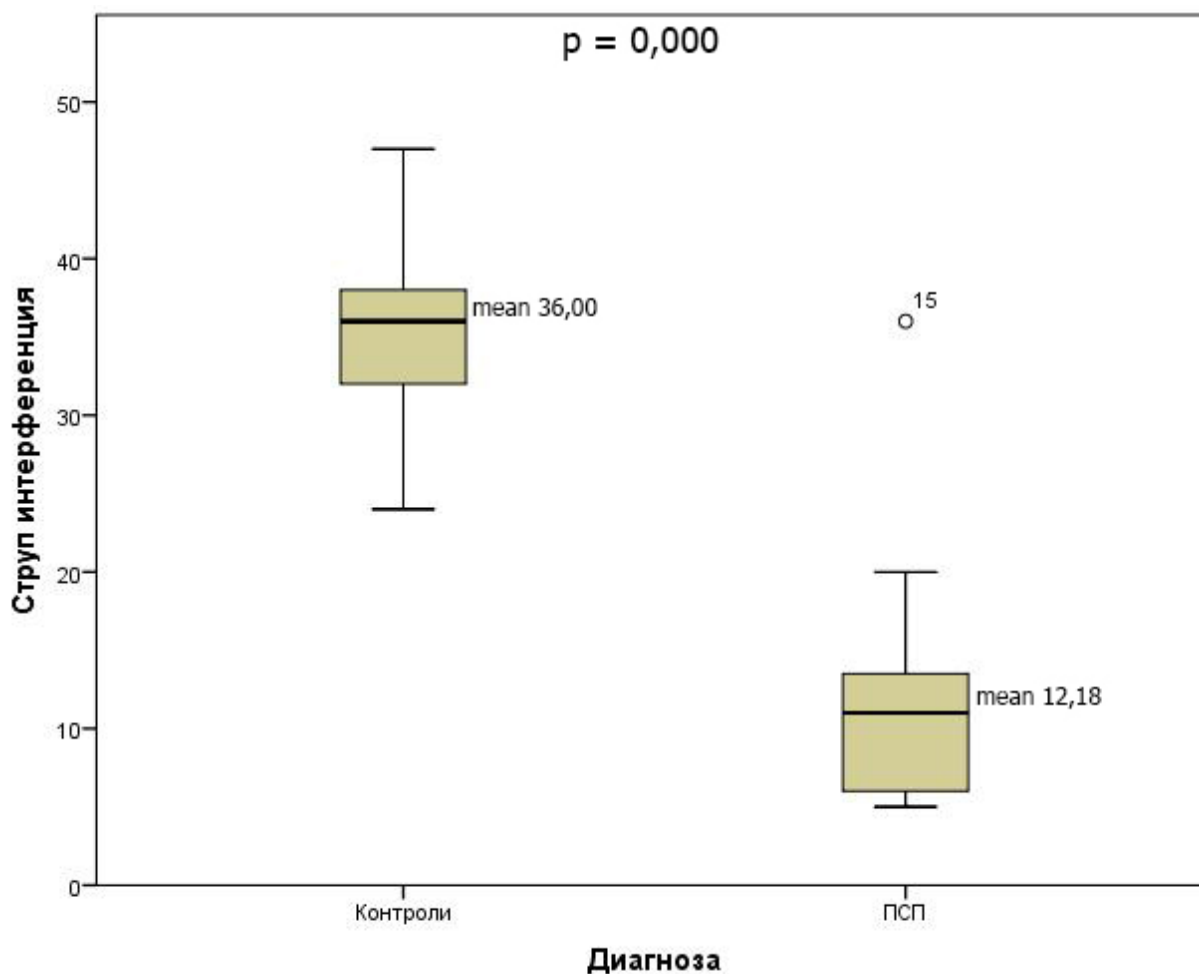
Фигура 30. Сравнителен анализ на резултатите от фонемна вербална флуентност при пациентите с ПСП и контролната група.

Само 11 от 15 пациента с ПСП се справиха с теста MCST, като се отчете нарушение в способността за промяна на стратегията и решаване на задачи в сравнение с контролната група ($p=0,000$, $U=7$, $z=-4,164$) (фигура 31).



Фигура 31. Сравнителен анализ на броя постигнати категории на теста MCST при пациентите с ПСП и контролната група.

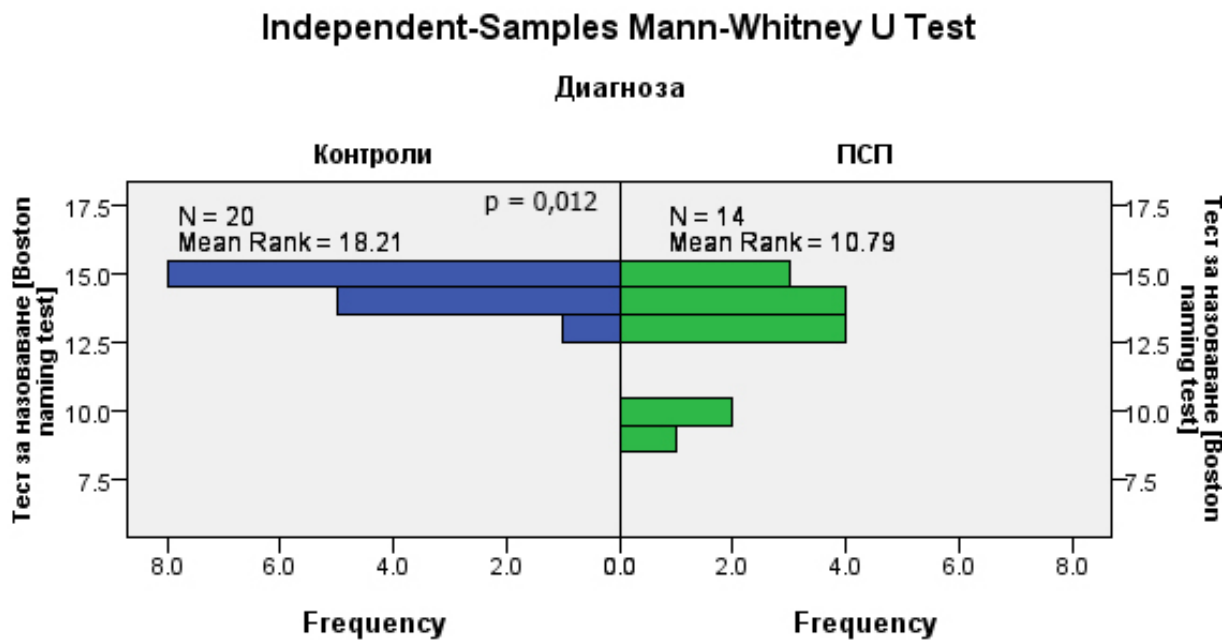
При сравнението на броя прочетени думи в рамките на 45 сек на теста Струп се установи, че при групата с ПСП те са значително по-малко в сравнение с контролите ($p=0,000$; $56,00\pm 10,44$ vs. $81,92\pm 11,91$). Същите резултати се получиха и при сравнението на броя прочетени цветове ($p=0,000$; $38,36\pm 6,94$ vs. $63,50\pm 6,07$) и при Струп-интерференция ($p=0,000$; $12,18\pm 9,22$ vs. $36,00\pm 6,28$) (фигура 32).



Фигура 32. Сравнителен анализ на инхибиторния контрол чрез теста Струп интерференция при пациентите с ПСП и контролната група.

4.2.5 Оценка на езикови функции при пациентите с ПСП

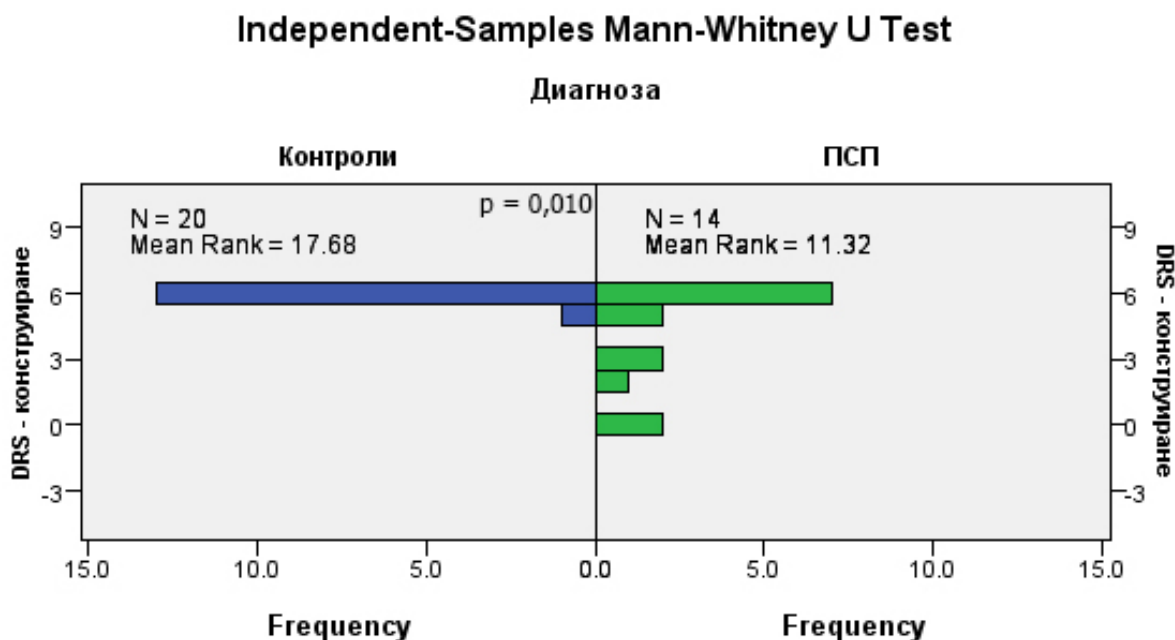
При сравнението на броя назовани думи на теста BNT-15 с теста на Ман-Уитни се установява наличие на статистически значима разлика между групата с ПСП и контролите ($p=0,016$, $U= 46$, $z= -2,517$) (фигура 33).



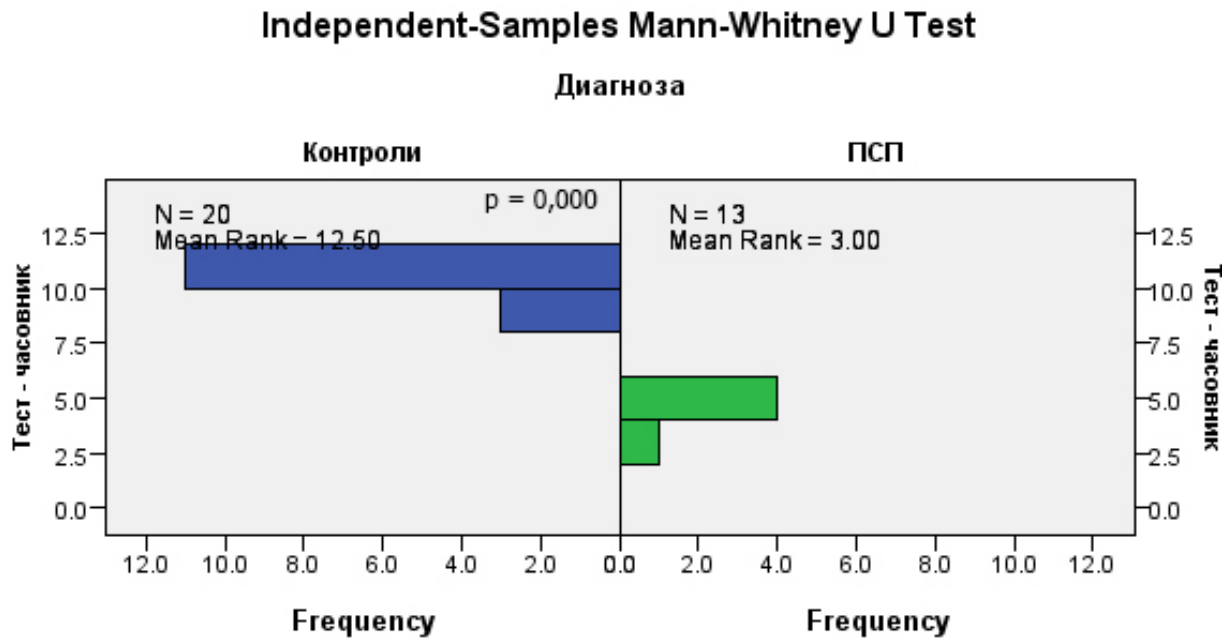
Фигура 33. Сравнителен анализ на резултати от теста BNT при пациентите с ПСП и контролната група.

4.2.6 Оценка на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с ПСП

Проведеният статистически анализ на данните с теста на Ман-Уитни показва нарушение в субтеста конструиране на DRS ($p = 0,039$, $U = 53,5$, $z = -2,567$) и теста „часовник“ ($p = 0,000$, $U = 0$, $z = -3,619$) при пациентите с ПСП (фигури 34 и 35).



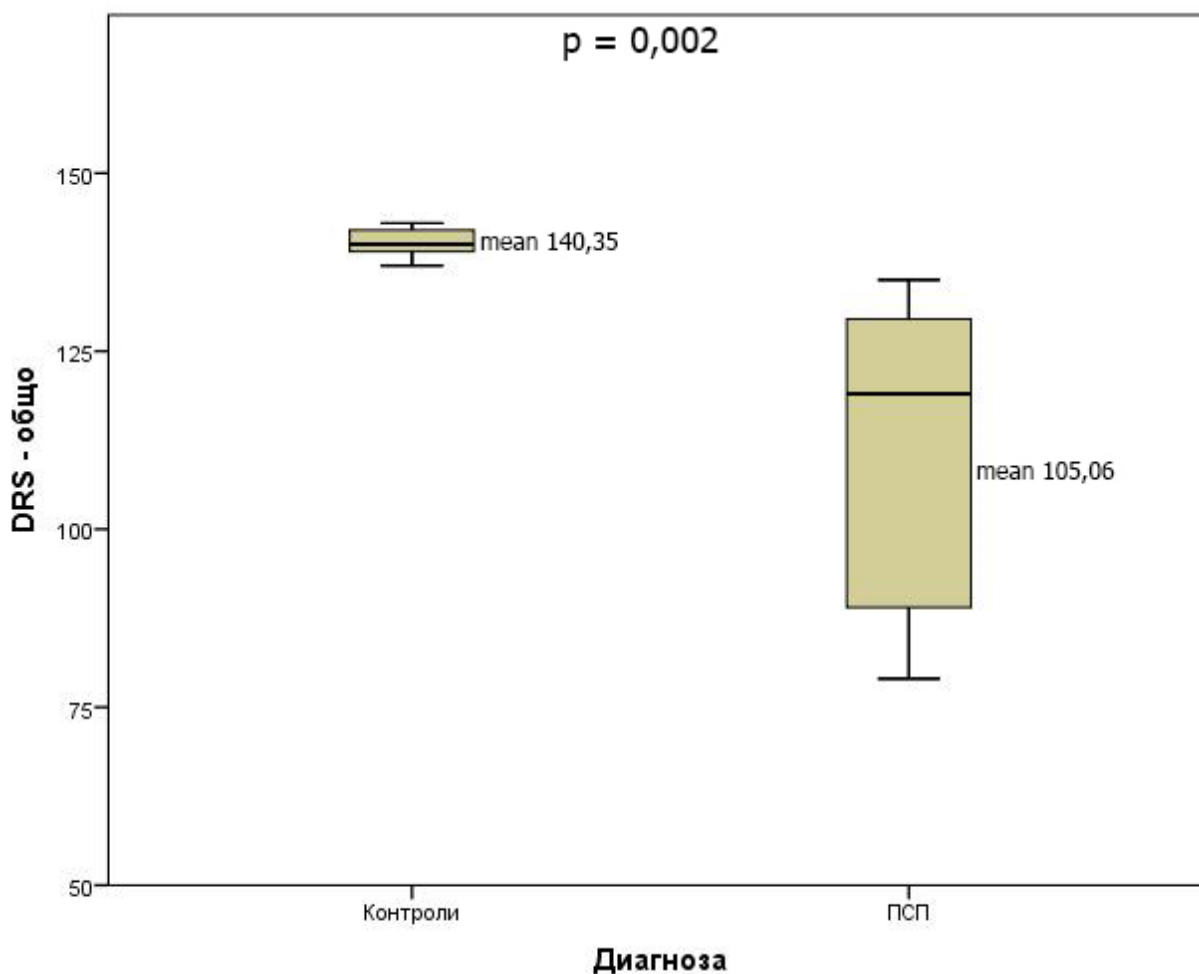
Фигура 34. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за конструиране на DRS при пациентите с ПСП и контролната група.



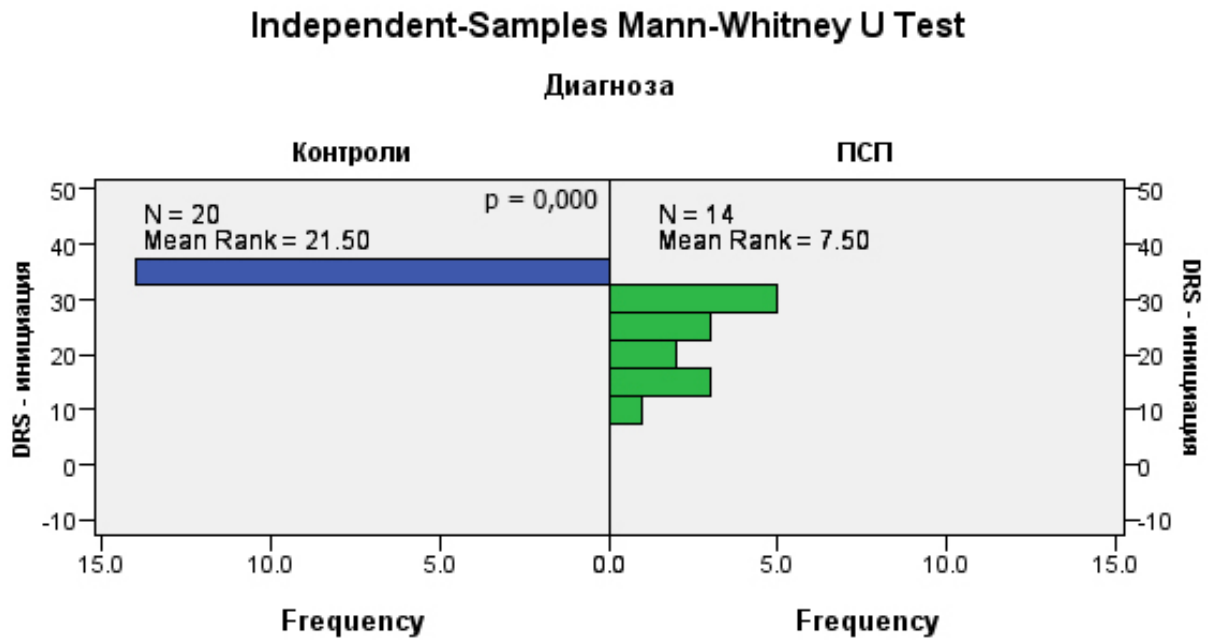
Фигура 35. Сравнителен анализ на резултати от теста „часовник“ при пациентите с ПСП и контролната група.

4.2.7 Профил на когнитивните нарушения при пациентите с ПСП оценен с DRS

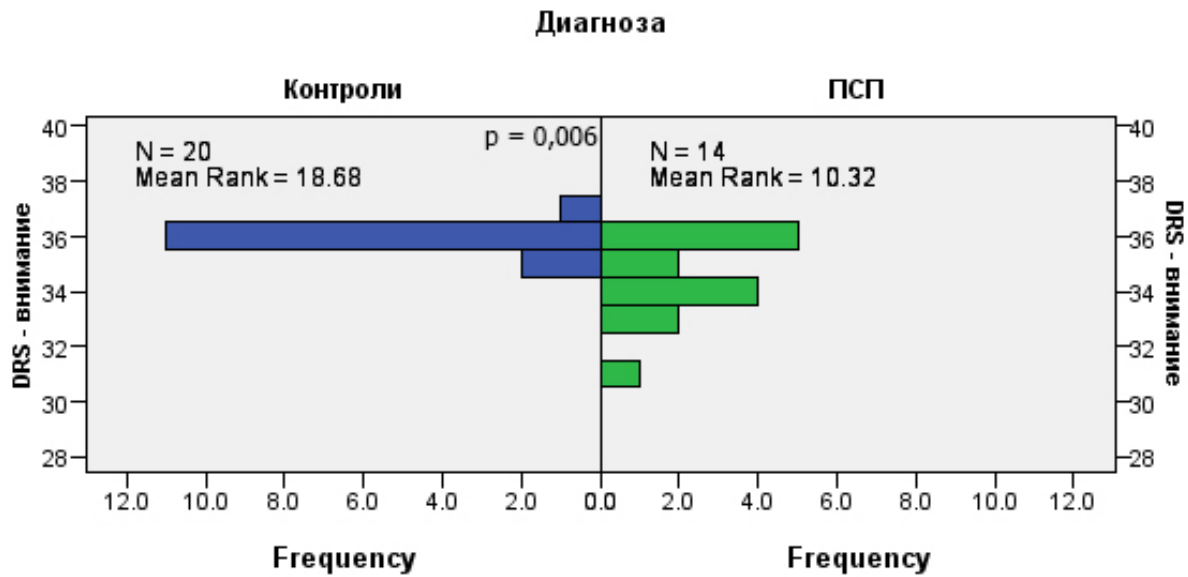
Налице е статистически значима разлика между групата с ПСП и контролите по отношение на общия резултат от теста DRS ($p=0,002$; $105,06\pm 35,23$ vs. $140,35\pm 1,98$) (фигура 36). Както е видно от фигури 34, 37, 38, 39, 40 тази разлика се дължи на по-лошите резултати на пациентите с ПСП на всичките 5 субтеста на DRS.



Фигура 36. Сравнителен анализ на общия резултат от теста DRS при пациентите с ПСП и контролната група.

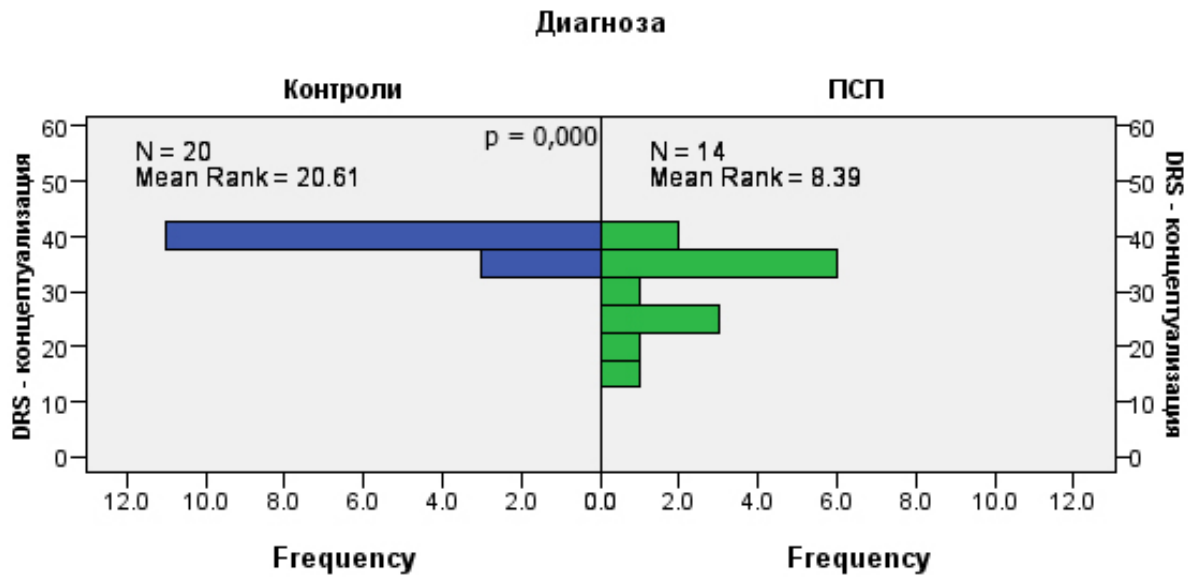


Фигура 37. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за инициация на DRS при пациентите с ПСП и контролната група.

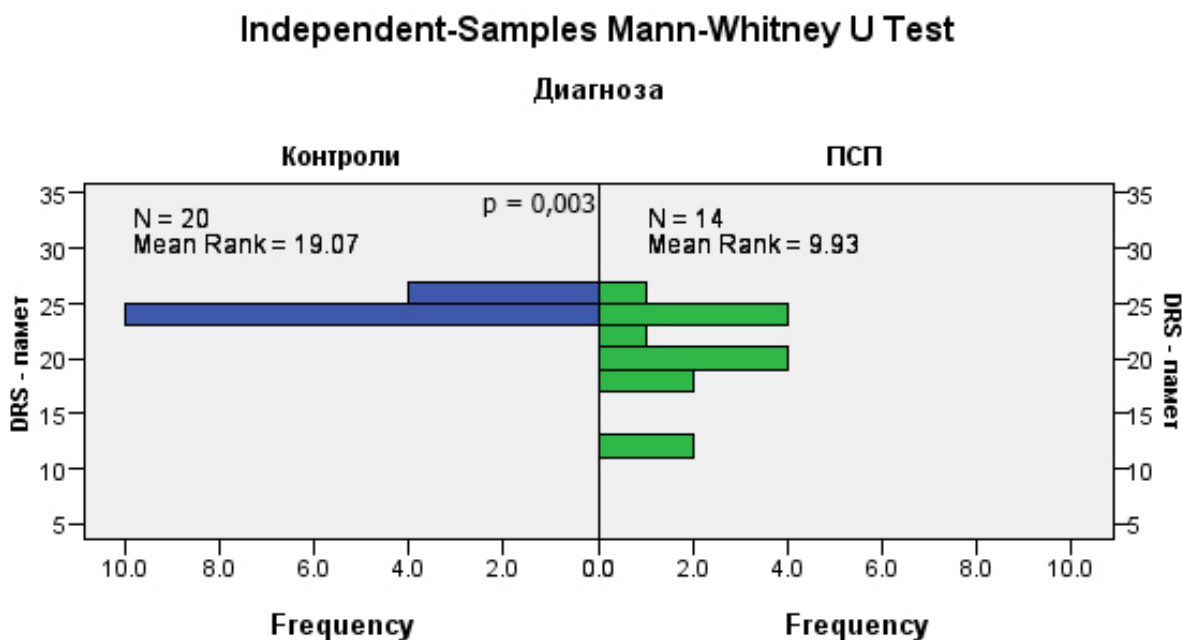
Independent-Samples Mann-Whitney U Test

Фигура 38. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за внимание на DRS при пациентите с ПСП и контролната група.

Independent-Samples Mann-Whitney U Test



Фигура 39. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за концептуализация на DRS при пациентите с ПСП и контролната група.



Фигура 40. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за памет на DRS при пациентите с ПСП и контролната група.

4.2.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при ПСП

Чрез прилагането на батерия от невропсихологични тестове беше изследван профилът на когнитивните нарушения при група пациенти с ПСП. Във връзка с целите на проучването се включиха само пациенти с MMSE > 19т. Средният резултат на теста MMSE в групата беше 24,6 т с вариация от 20 до 29, който според широкоразпространения cut-off скор от 24т е граничен между леко когнитивно нарушения и лек дементен синдром [Mahieux и съвт., 1995]. В конкретния случай обаче, общият когнитивен статус се интерпретира по-скоро в диапазона на лек дементен синдром, предвид сравнително младата средна възраст от 64,8 год на пациентите, както и немалкия среден брой години получено образование- 11,5 год. Ниският им резултат на тест като MMSE, недостатъчно чувствителен към нарушения от фронтален тип, каквито основно се очакват при ПСП

подказва за наличието на сравнително тежък дефицит в няколко когнитивни сфери в изследваната група. Очаквано групата с ПСП демонстрира статистически значимо по-ниски резултати в сравнение с контролите и на скрининг тестове с подобрена чувствителност към нарушения от челен тип като MMPE и DRS- общ скор.

Що се отнася до засягането на отделните когнитивни сфери при ПСП, настоящето проучване установи нарушение предимно в тестовете за езекутивни функции, но също така памет, внимание, зрително-пространствените и конструктивни способности и назоваване. Това се демонстрира още от резултатите на скрининговата скала за оценка на деменция DRS, където понижението на общия скор беше за сметка на статистически значими нарушения във всичките пет подскали. Най-големи отклонения на средните стойности при ПСП спрямо контролната група се установиха при подskalата инициация/персеверация (с 37% по-ниски резултати), следвана от подskalите за конструиране (с 27% по-ниски резултати), памет (с 26% по-ниски резултати), концептуализация (с 20% по-ниски резултати) и внимание (само с 3,9% по-ниски резултати). Предвид ориентацията на подskalите инициация и концептуализация към оценка на езекутивни функции логично е да предположим, че при ПСП се касае за степенно по-изразен дисекзекутивен синдром спрямо другите когнитивни сфери, без да се пренебрегва нарушението в конструктивните способности и паметта. Това е в потвърждение на данните от литературата при две мултицентрови проучвания, обхващати голям брой пациенти [Gerstenecker и съавт., 2013; Brown, и съавт., 2010]. Освен че доказват, че езекутивните функции са по-тежко засегнати спрямо други сфери, в изследването си при 200 пациенти с ПСП, Gerstenecker и съавтори установяват, че подобно нарушение е и най-често срещаното – 55 % от пациентите с ПСП и MMSE>24 не

се справят на подskalата инициация. Същите автори сочат като второ по честота нарушението в подskalата конструиране – при 33%, памет – при 17,4%, концептуализация – при 8,4% и внимание - 7,5 % . Другото мултицентрово проучване при 311 пациента с ПСП демонстрира малко по-високи проценти на засягане на паметта – при 32,6% и концептуализацията – при 24% и по-ниски за подskalата конструиране - 20,4 % [Brown, и съавт., 2010].

Наличието на дисекзекутивен синдром при изследваната кохорта се потвърждава и от установените нарушения спрямо контролната група на всички тестове за езекутивни функции - вербална флуентност, ТМТ-А и В, Струп тест, MCST. Тези резултати са в съответствие с данните от литературата и схващането, че тежкия дисекзекутивен синдром е основен когнитивен дефицит при считаната за модел на деменция от подкоров тип ПСП и засяга 70-90% от болните [Kaat и съавт., 2007; Gerstenecker и съавт., 2013; Петрова М и съавт., 2006]. В настоящето проучване нарушенията във вербалната флуентност са тежко изразени, като по-засегната е фонемната флуентност в сравнение с категориалната, което е в съответствие с резултатите на други автори [Вак и съавт., 2005а; Cotelli и съавт., 2006]. Средният брой генерирани думи с буква „м“ за минута беше 4,5 като нито един пациент не назова над 6 думи. Това корелира с данните на Rittmann и съавтори, които твърдят, че резултат на теста за фонемна флуентност под 7 думи/мин може да разграничи ПСП- синдром на Ричардсън от ПБ и други заболявания, протичащи с паркинсонизъм с голяма чувствителност и специфичност в случай, че се направи около 3 години след началото на двигателната симптоматика, каквато е приблизително и средната продължителност на заболяването при нашите пациенти [Rittman и съавт., 2013]. По-тежкото засягане на фонемната флуентност в сравнение с категориалната, както и

дисоциацията на тежкия дефицит във вербалното генериране и леките нарушения в назоваването говори по-скоро за нарушение в стратегиите за търсене като проява на дизекзекутивен синдром отколкото за семантичен дефицит в изследваната кохорта пациенти с ПСП.

Нарушение в зрителното проследване и разпределеното внимание и особено в когнитивната флексибилност се доказва при използването на теста ТМТ, като пациентите с ПСП се справиха с двете му части значително по-бавно от контролите. В допълнение болните с ПСП се справят диспропорционално по-лошо с теста ТМТ-В, изискващ превключване между цифри и букви, което е в подкрепа на водещ дефицит в когнитивната флексибилност при тези болни. Наред с нарушеното превключване, групата с ПСП демонстрира дефицит в способността за решаване на задачи като една част от пациентите постигна значително по-малък брой категории на теста MCST, а друга част въобще не разбра задачата. Характерни за ПСП са импулсивността и нарушеният инхибиторен контрол, което се потвърждава и в нашето проучване и се обективизира чрез резултатите на теста на Струп. Пациентите с ПСП демонстрираха изразен „ефект на Струп“ с намалена способност за подтискане на хабитуален отговор. Всички тези резултати в насока нарушени ексекутивни функции са в потвърждение на литературните данни. Повечето автори ги свързват със стриато-фронтална дисфункция, докато други установяват корелация с въвличане от патологичния процес на фронталната кора [Robbins и съавт., 1994; Grafman и съавт., 1990; Vak и съавт., 2005a; Pillon и съавт., 1995].

Установените нарушения в краткосрочната памет, оценена с цифров обхват в прав ред при нашите болни с ПСП са в противоречие с данните на Ланге и съавтори и Графман и съавтори, но пък потвърждават тези на Кордато и съавтори [Grafman и съавт., 1995;

Lange и съавт., 2003; Cordato и съавт., 2006]. Засягането на краткосрочната памет в случая би могло да се обясни със силната ѝ зависимост от езекутивните функции и вниманието, които при ПСП са нарушени, както и с установената атрофия на основния ѝ анатомичен субстрат- префронталната кора.

В допълнение на описания дисекзекутивен синдром и като потвърждение на литературните данни, настоящето проучване отчита засягане и на процесите на внимание при ПСП, оценени с цифров обхват в обратен ред [Lange и съавт., 2003].

Въпреки че обикновено пациентите с ПСП се справят по-добре на тестовете за памет отколкото на тези за езекутивни функции, леки по степен нарушения в паметовите процеси се срещат при около 25% [Gerstenecker и съавт., 2013]. Все още не е напълно ясно дали се касае за първичен или вторичен паметов дефицит при ПСП [Pillon и съавт., 1994; Вак и съавт., 2005a]. Gerstenecker и съавтори, които изследват 200 пациента с ПСП не откриват очаквания типичен „подкоров“ профил на паметовите нарушения. Техните пациенти демонстрират сравнително добро непосредствено и отдалечено свободно припомняне с недотам силен ефект на подпомагане, което донякъде противоречи на очаквания дефицит в извличането на информация. Въпреки това, в заключение авторите изтъкват значителната дисоциация между отдалечено припомняне и разпознаването в полза на „подкоров“ тип на нарушенията. Чрез използването на теста за оценка на памет FCSRT, който контролира процесите на внимание и езекутивни функции стана възможно разграничаването на първичен паметов дефицит от вторичен такъв при изследвана кохорта. Въпреки установеното дискретно нарушение в назоваването, водещ се явява дефицитът в стратегиите за извличане на информация, изразен като нарушение в свободното и в общото припомняне на фона на много доброто семантично подпомагане

при нашите пациенти с ПСП. Тази констелация би могла да се обясни по-скоро с стриато-фронтална дисфункция, отколкото с хипокампадна увреда, което е в съответствие с патоанатомични и невроизобразяващи данни [Litvan и съавт., 1996d; Blin и съавт., 1990].

Пациентите с ПСП демонстрираха нарушение спрямо контролната група на тестовете за конструиране- подskalата конструиране на DRS и теста-часовник. Тъй като за изпълнението на „теста часовник“ е комплексна задача, изискваща освен съхранени зрительно-пространствени и конструктивни способности и съхранен ексекутивен и двигателен контрол конкретната генеза на нарушенията при ПСП не е ясна. За оценка на резултатите беше предпочетен метода на Съндерланд, който се счита че има сравнително ниска чувствителност за разпознаване на налични ексекутивни нарушения (18%). Това означава, че установени патологични резултати по метода на Съндерланд на „теста часовник“ (< 6т) биха могли да се дължат по-скоро на нарушени зрительно-пространствени функции отколкото на нарушени ексекутивни функции [Juby и съавт., 2002]. Нарущени конструктивни умения при ПСП се отчитат и при използването на субskalата за конструиране на DRS. Две мултицентрови проучвания на когнитивните нарушения при ПСП, обхващащи общо 511 пациента установяват нарушения в в тази подskала при 20-33% от пациентите [Gerstenecker и съавт., 2013]. Преглед на литературата по отношение на нарушенията в тестовете за зрительно-пространствени функции при ПСП показва неяснота. Докато едни автори ги свързват с дисекзекутивен синдром и дефицит в зрелното търсене и проследяване поради наличната погледната пареза, други по-нови изследвания ги асоциират със засягане на някои корови структури - гирус супрамаргиналис [Rafal и съавт., 1988; Vak и съавт., 2006; Schofield и съавт., 2012].

Установената леки нарушения в назоваването при нашите пациенти с ПСП са в потвърждение на литературните данни. Gernstenecker и съавтори докладват подобен дефицит при около 20% от пациентите [Gerstenecker и съавт., 2013]. Съществува хипотеза за зависимост на нарушенията в назоваването от засягането на перириналната кора [Schofield и съавт., 2012]. От друга страна леките нарушения в назоваването на фона на тежкото засягане на вербалната флуентност говорят по-скоро за ролята на дизекзекутивния синдром, а не на езикови нарушения в тяхната генеза.

В обобщение, профилът на когнитивните нарушения при ПСП установен от настоящето проучване се характеризира с предоминантно засягане на ексекутивните функции, вторичен паметов дефицит, конструктивни нарушения и леко нарушено назоваване. Най-тежки дефицити се отчитат в тестовете за фонемна вербална флуентност, характерни са нарушеният инхибиторен контрол и персеверативните отговори.

4.3 Резултати при изследвания контингент пациенти с ДТЛ

Резултатите от проведените невропсихологични тестове при 19 пациента с вероятна ДТЛ бяха сравнени с тези на 20 здрави контроли чрез статистически методи (Т критерия на Стюdent за независими извадки или тест на Ман-Уитни). Представени са систематизирано в таблица 5.

Таблица 5. Средни стойности (с.с.) и стандартно отклонение на постиженията на приложените невропсихологични тестове при пациентите с ДТЛ и контролите. n= брой пациенти

Невропсихологичен тест (макс. точки)	ДТЛ n=19	Контроли n=20	р- стойност
MMSE (30)	с.с. 21,26 ±1,82	с.с.28,92±0,91	p=0,000
MMP (32)	с.с. 19,17 ±2,24	с.с 29,64±1,54	p=0,000
DRS общо (144)	с.с. 104,38 ±9,87	с.с.140,35±1,98	p=0,000
DRS внимание (37)	с.с. 32,52 ±3,73	с.с.35,92±0,47	p=0,000
DRS инициация (37)	с.с. 22,21 ±4,99	с.с.36,21±0,89	p=0,000
DRS конструиране (6)	с.с. 4,57 ±1,26	с.с.5,92±0,26	p=0,001
DRS концептуализация (39)	с.с. 30,78 ±6,32	с.с.38,42±0,85	p=0,000
DRS памет (25)	с.с. 16,52 ±3,42	с.с.23,85±0,86	p=0,000
Цифров обхват прав ред	с.с. 4,42 ±0,60	с.с.6,00±0,87	p=0,000
Цифров обхват обратен ред	с.с. 2,73 ±0,65	с.с.4,78±1,05	p=0,000
Свободно припомняне FCSRT (48)	с.с. 10,33 ±4,97	с.с.29,14±5,41	p=0,000
Общо припомняне FCSRT (48)	с.с. 31,94 ±8,65	с.с.45,35±2,59	p=0,000
Отдалечено свободно припомняне FCSRT (16)	с.с. 3,16 ±3,05	с.с.12,42±2,50	p=0,000

Отдалечено общо припомняне FCSRT (16)	с.с. 10,70 ±3,72	с.с. 15,85±0,53	p=0,000
Индекс чувствителност на подпомагане FCSRT	с.с. 0,58 ±0,19	с.с.0,87±0,09	p=0,000
Разпознаване стимули FCSRT (16)	с.с. 15,00 ±1,90	с.с.15,92±0,26	p=0,301
Разпознаване фалшиво положителни (32)	с.с. 2,00 ±5,74	с.с.0,07±0,26	p=0,252
Вербална флуентност (животни)	с.с. 9,88 ±2,72	с.с.22,21±3,70	p=0,000
Вербална флуентност (м)	с.с. 3,94 ±3,11	с.с.14,78±3,92	p=0,000
Назоваване BNT (15)	с.с. 13,16 ±1,54	с.с.14,50±0,65	p=0,001
TMT – А (сек)	n=15, с.с. 178,07±34,97	с.с.45,57±9,79	p= 0,000
TMT – В (сек)	n=1		N/A
TMT В – А (сек)	n=1		N/A
Струп тест [брой думи]	n=14,с.с. 53,50 ±12,13	с.с.81,92±11,91	p= 0,000
Струп тест [брой цветове]	n=14,с.с. 30,42 ±7,55	с.с.63,50±6,07	p= 0,000
Струп тест [интерференция]	n=14,с.с. 9,85±4,11	с.с.36,00±6,28	p= 0,000
MCST – категории (6)	n=13, с.с. 1,33 ±0,49	с.с.6,00±0,00	p=0,019
Тест “часовник” (10)	с.с. 5,55 ±2,06	с.с. 9,37±0,80	p=0,000
UPDRS моторна част (108)	с.с. 30,42 ±16,67	N/A	N/A

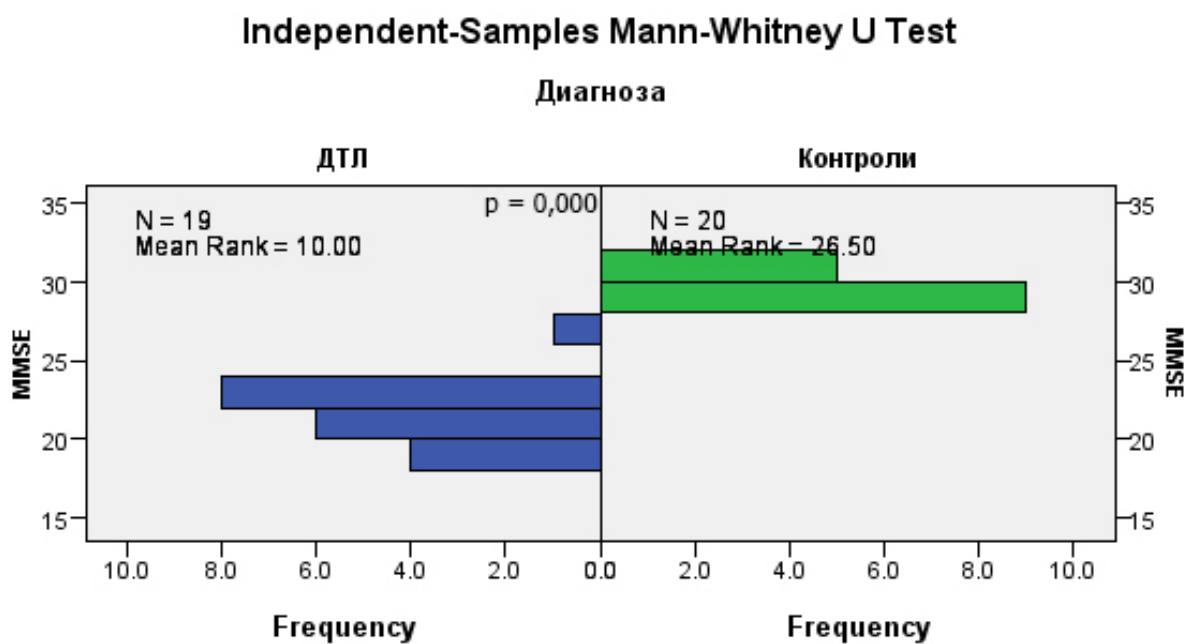
4.3.1 Демографска характеристика на пациентите с ДТЛ

Изследваните пациенти с ДТЛ са общо 19, от които 9 мъже (47,4%) и 10 жени (52,6%). Средната възраст на болните е 72,7 г. с вариация от 60 до 84 г. С най-голям относителен дял са пациентите във възрастовата група от 70 до 80 г. – 10 (52,6%) пациента, следвани от групата от 60 до 70 г. – 6 пациента (31,6%). Над 80 години са 3 (15,8%) пациента. Средната продължителност на полученото образование е 11,3 г. с вариация от 8 до 17 г., а средната продължителност на заболяването е 2,05 г. с вариации от 1 до 3 г. Налице е статистически значима разлика в средната възраст между пациентите с ДТЛ и контролите, като тя е по-голяма за групата с ДТЛ ($p=0,000$; $72,68 \pm 7,27$ vs. $61,42 \pm 6,98$). Съществува и тенденция за по-високо образование на контролната група, без обаче да се достига статистическа значимост ($p=0,068$; $11,33 \pm 3,64$ vs $13,57 \pm 2,82$). В таблица 6 са представени средната възраст и образование на пациентите с ДТЛ и контролната група.

Таблица 6. Средна възраст и образование на пациентите с ДТЛ и контролната група		
	ДТЛ, n=19	Контроли, n=20
Средна възраст (год)	$72,68 \pm 7,27$	$61,42 \pm 6,98$
Образование (год)	$11,33 \pm 3,64$	$13,57 \pm 2,82$

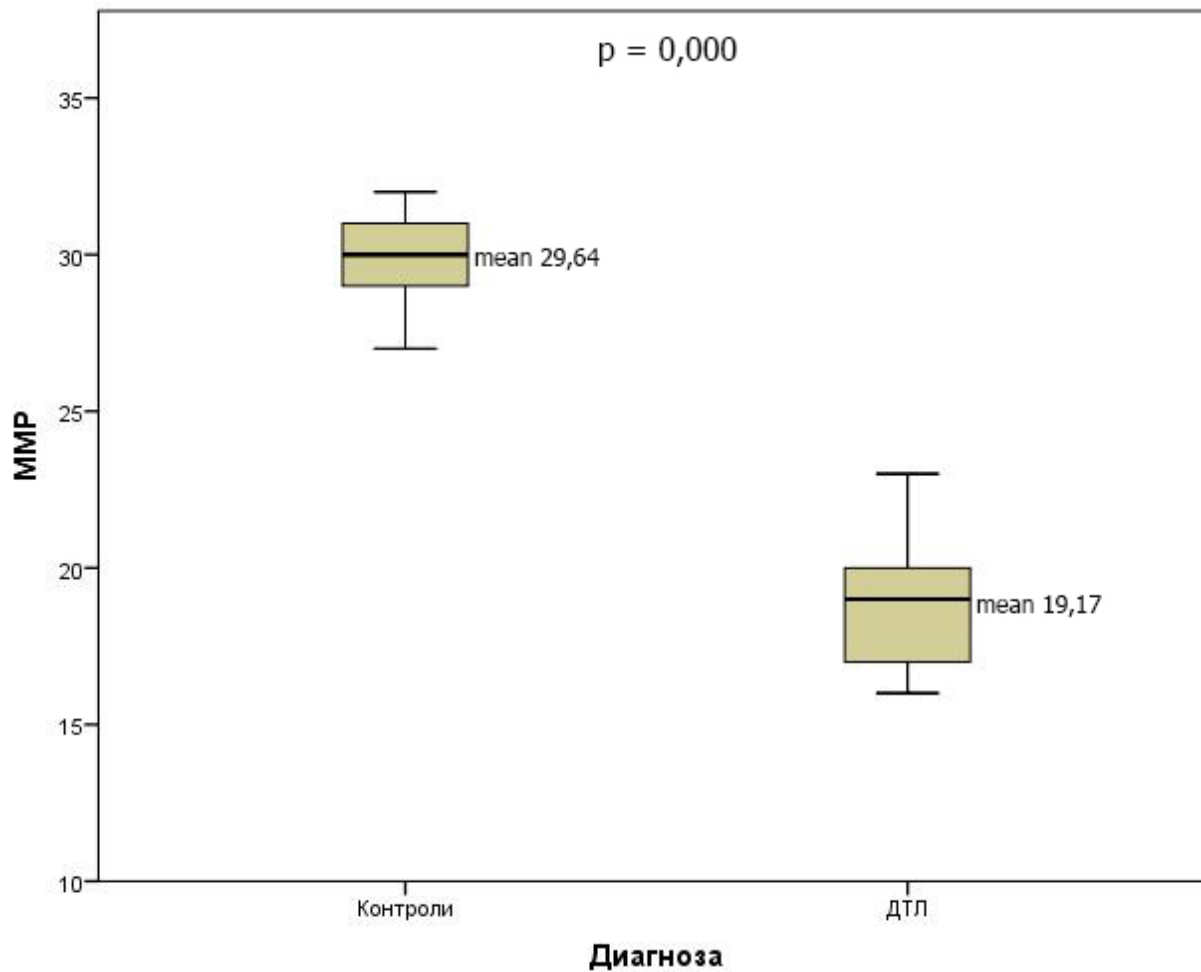
4.3.2 Общ когнитивен статус на пациентите с ДТЛ

Анализът на резултатите от общия когнитивен статус оценен с теста MMSE показва наличие на статистически значима разлика между пациентите с ДТЛ и контролите ($p=0,000$, $U= 0$, $z= -4,886$) (фигура 41).



Фигура 41. Сравнителен анализ на общия когнитивен статус оценен с MMSE при пациентите с ДТЛ и контролната група.

Аналогични са резултатите при сравняване на данните от теста ММРЕ като отново пациентите с ДТЛ са със значимо по-ниски средни стойности на постиженията от контролите ($p=0,000$; $19,17\pm 2,24$ vs. $29,64\pm 1,54$) (фигура 42).

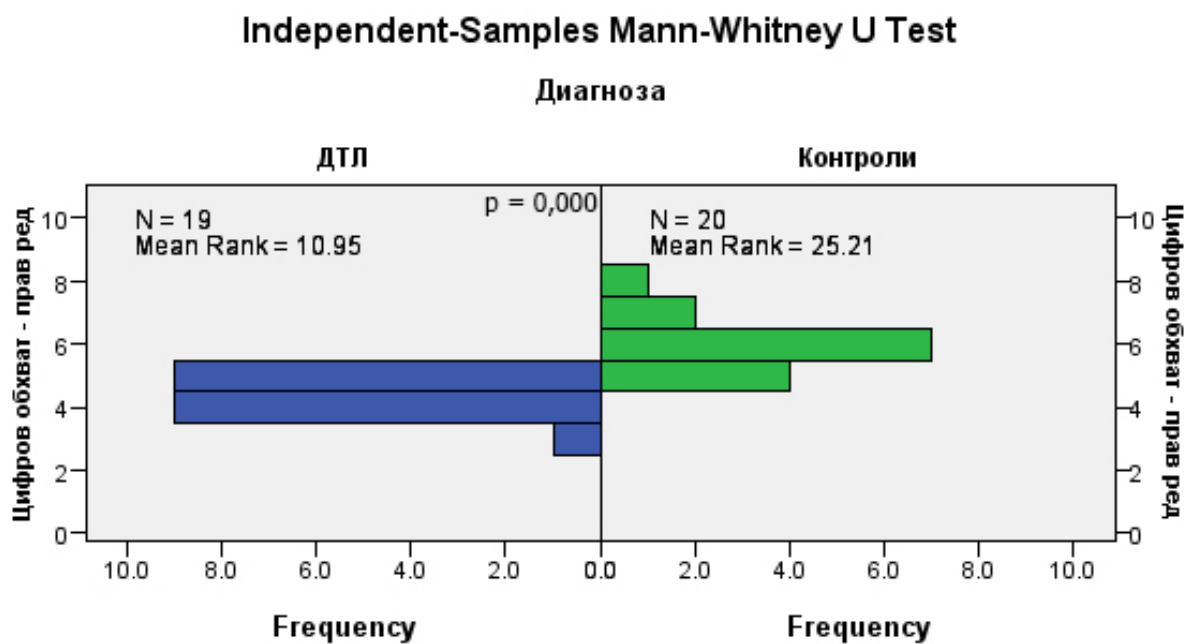


Фигура 42. Сравнителен анализ на общия когнитивен статус оценен с ММРЕ при пациентите с ДТЛ и контролната група.

4.3.3 Оценка на паметта при пациентите с ДТЛ

4.3.3.1 Оценка на работна памет при пациентите с ДТЛ

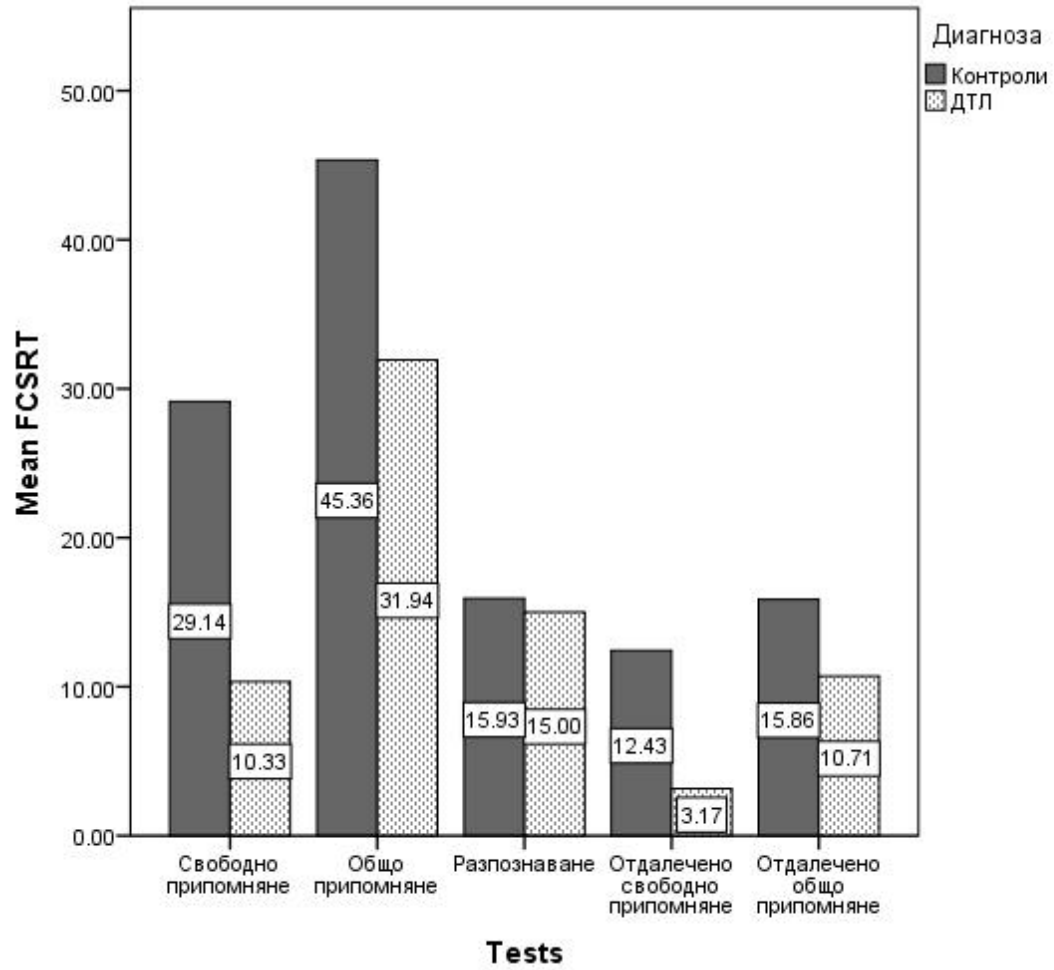
Тестът на Ман-Уитни установи нарушение в работната памет, изследвана с цифров обхват в прав ред при пациентите с ДТЛ в сравнение с контролната група ($p = 0,000$, $U = 18,0$, $z = -4,392$) (фигура 43).



Фигура 43. Сравнителен анализ на работната памет при пациентите с ДТЛ и контролната група.

4.3.3.2 Оценка на вербална епизодична памет при пациентите с ДТЛ

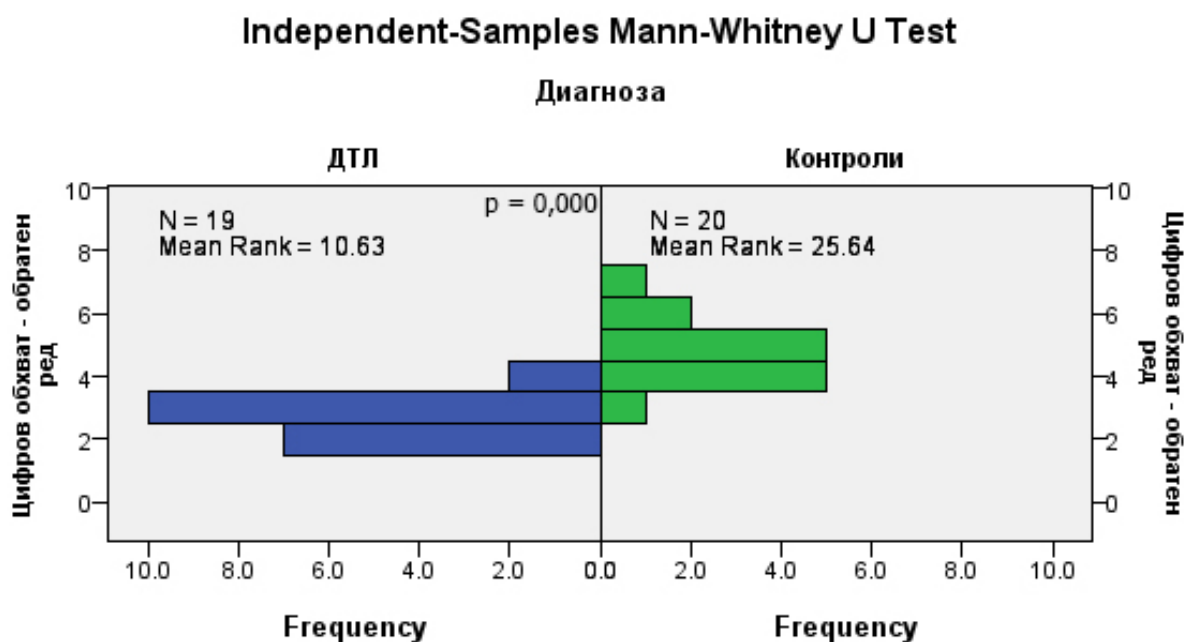
Налице е статистически значима разлика между болните с ДТЛ и контролите при сравняване на постиженията им както за свободно ($p=0,000$; $10,33\pm 4,97$ vs. $29,14\pm 5,41$) така и за общо припомняне ($p=0,000$, $U= 2,5$, $z= -4,697$) на теста FCSRT. Нарушеното общо припомняне обуславя и статистически значимо по-ниския индекс на чувствителност на подпомагане при пациентите с ДТЛ в сравнение с контролите ($p=0,000$; $0,58\pm 0,19$ vs. $0,87\pm 0,09$). При анализа на данните за отдалечено свободно припомняне ($p=0,000$, $U= 4,5$, $z= -4,638$) и отдалечено общо припомняне на FCSRT ($p=0,000$, $U= 18,0$, $z= -4,265$) отново бяха установени отклонения от нормата при болните с ДТЛ. Не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи в резултатите за разпознаване на стимули ($p=0,301$, $U= 98$, $z= -1,563$) и дистрактори ($p=0,252$, $U= 106$, $z= 1,688$) (фигура 44).



Фигура 44. Сравнителен анализ на показателите за вербална епизодична памет, оценена с FCSRT при пациентите с ДТЛ и контролната група.

4.3.4 Оценка на вниманието и екзекутивните функции при пациентите с ДТЛ

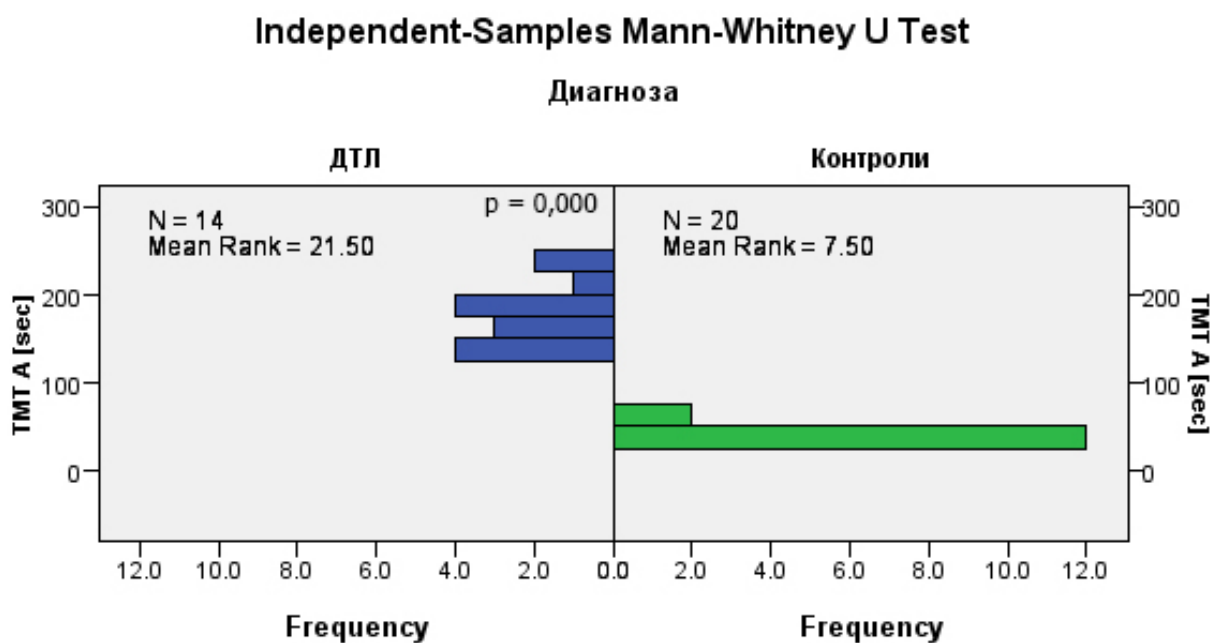
При сравнение на данните от постиженията на теста за цифров обхват в обратен ред се установява, че пациентите с ДТЛ показват статистически значимо по-ниски резултати от контролната група ($p = 0,000$, $U = 12,0$, $z = -4,544$) (фигура 45).



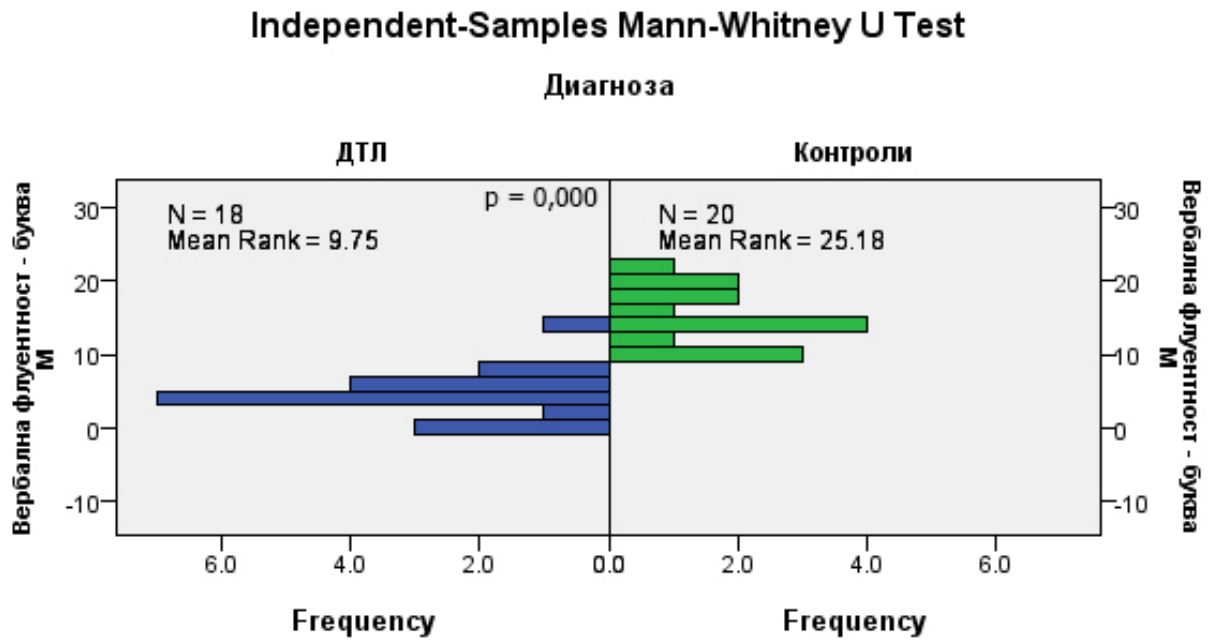
Фигура 45. Сравнителен анализ на постиженията на теста цифров обхват в обратен ред при пациентите с ДТЛ и контролната група.

Анализът на данните от теста ТМТ-А показват, че 15 (73,9%) от общо 19 пациента с ДТЛ са имали capacитета да разберат и изпълнят задачата. Пациентите с ДТЛ са се справили значително по-бавно с теста ТМТ-А в сравнение с контролната група ($p=0,000$, $U=196$, $z=4,507$) (фигура 46). Само 2 (10,52%) от общо 19 болни с ДТЛ успяха да се справят с теста ТМТ – В, като времето им за изпълнение беше над 400сек., което говори за наличен „ефект на пода“ за този тест.

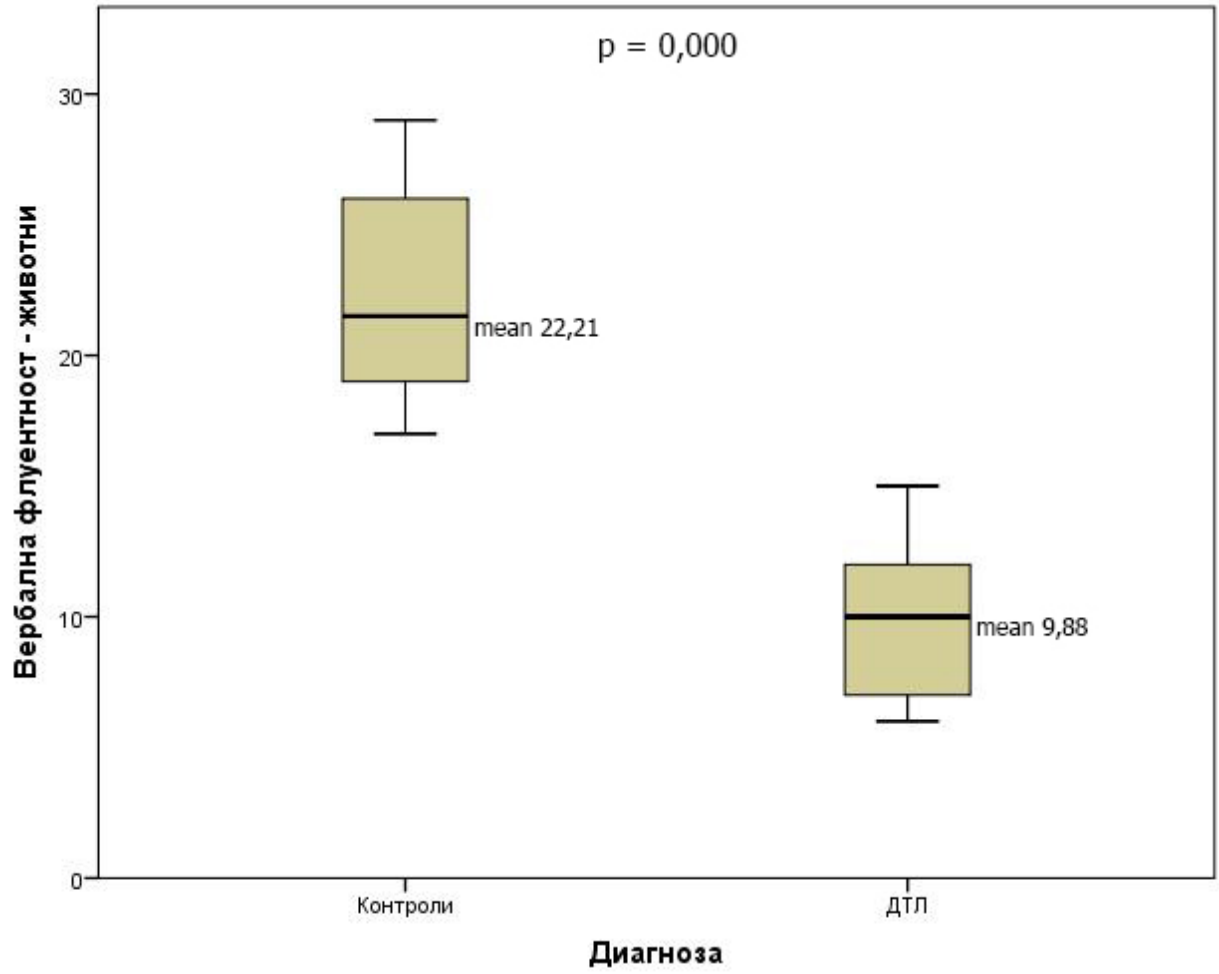
Групата с ДТЛ демонстрира нарушения и на тестовете за фонемна ($p=0,000$, $U=4,5$, $z=-4,647$) и категориална ($p=0,000$; $9,88\pm 2,72$ vs. $22,21\pm 3,70$) вербална флуентност (фигури 47 и 48).



Фигура 46. Сравнителен анализ на резултатите от ТМТ-А (сек) при пациентите с ДТЛ и контролната група.



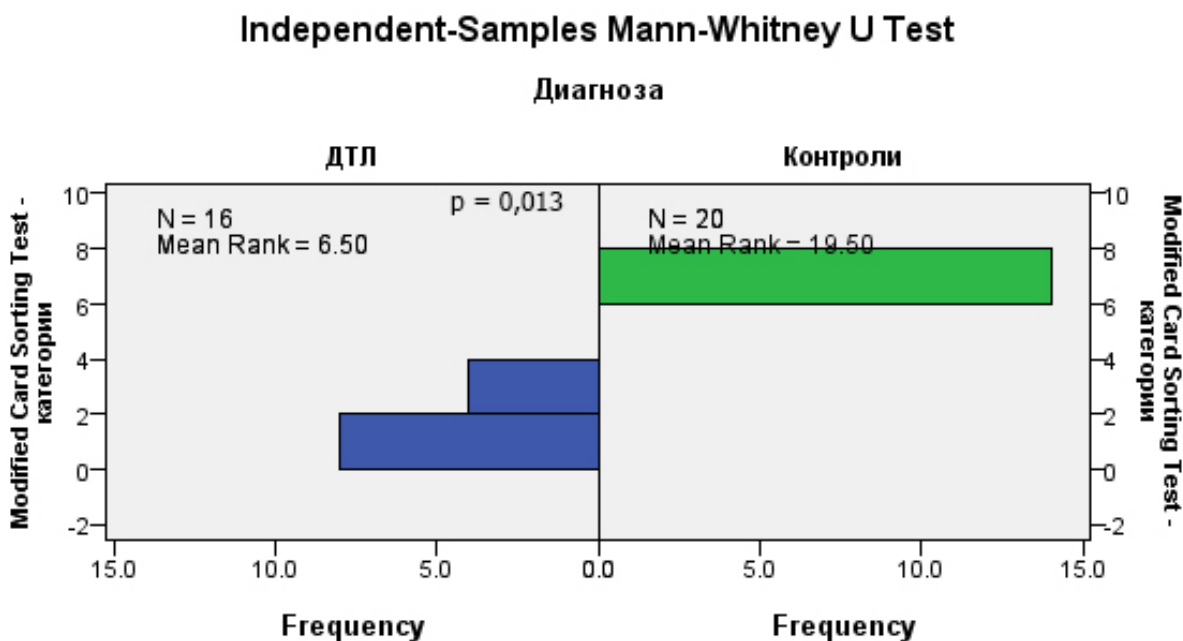
Фигура 47. Сравнителен анализ на резултатите от фонемна вербална флуентност при пациентите с ДТЛ и контролната група.



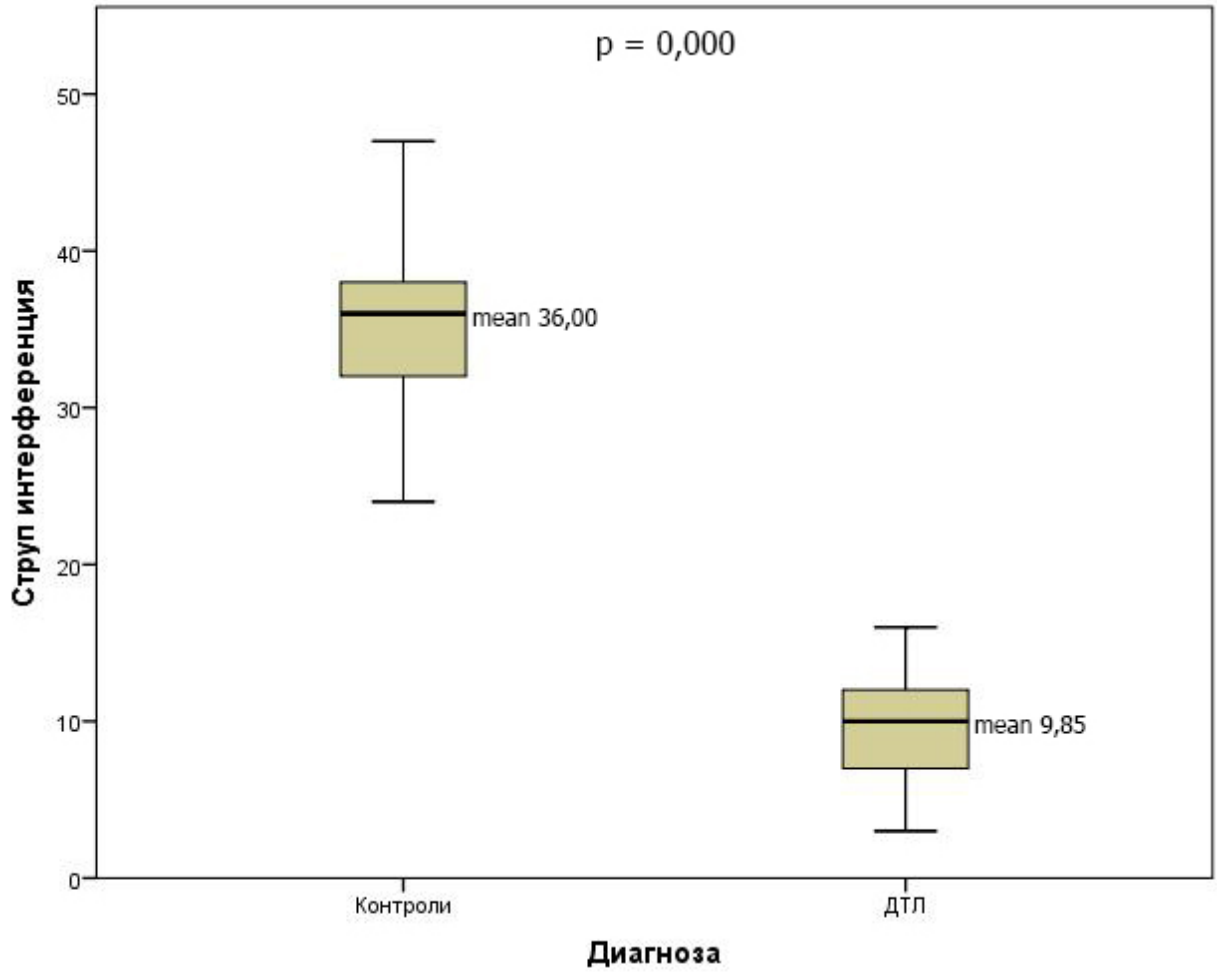
Фигура 48. Сравнителен анализ на резултатите от категориална вербална флуентност при пациентите с ДТГ и контролната група.

При пациентите с ДТЛ се отчете и намален общ брой постигнати категории на теста MCST в сравнение с контролната група ($p=0,019$, $U 56,0$, $z=-2,488$) (фигура 49). За 6 (31,6%) от общо 19 пациента тестът беше прекалено труден.

При анализа на броя прочетени думи в рамките на 45 сек на теста Струп се установи, че при групата с ДТЛ те са значително по-малко в сравнение с контролите ($p=0,000$; $53,50\pm 12,13$ vs. $81,92\pm 11,91$). Аналогични са резултатите за броя прочетени цветове ($p=0,000$; $30,42\pm 7,55$ vs. $63,50\pm 6,07$) и Струп- интерференция ($p=0,000$; $9,85\pm 4,11$ vs. $36,00\pm 6,28$) (фигура 50).



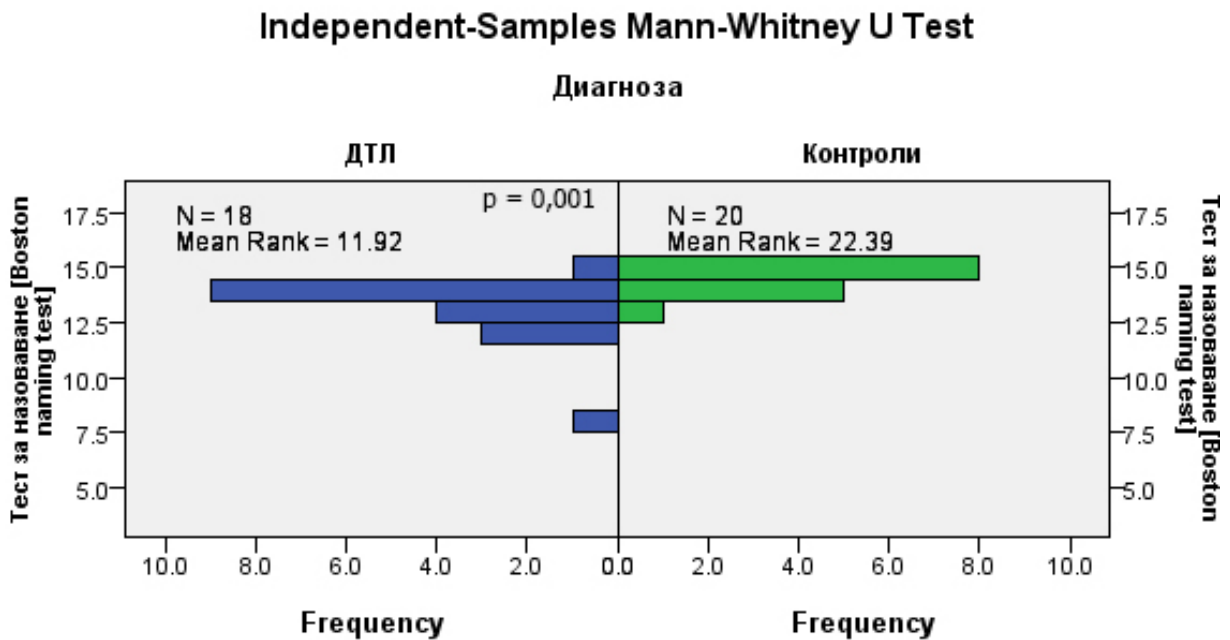
Фигура 49. Сравнителен анализ на броя постигнати категории на теста MCST при пациентите с ДТЛ и контролната група.



Фигура 50. Сравнителен анализ на инхибиторния контрол, оценен с теста Струп интерференция при пациентите с ДТЛ и контролната група.

4.3.5 Оценка на езиковите функции при пациентите с ДТЛ

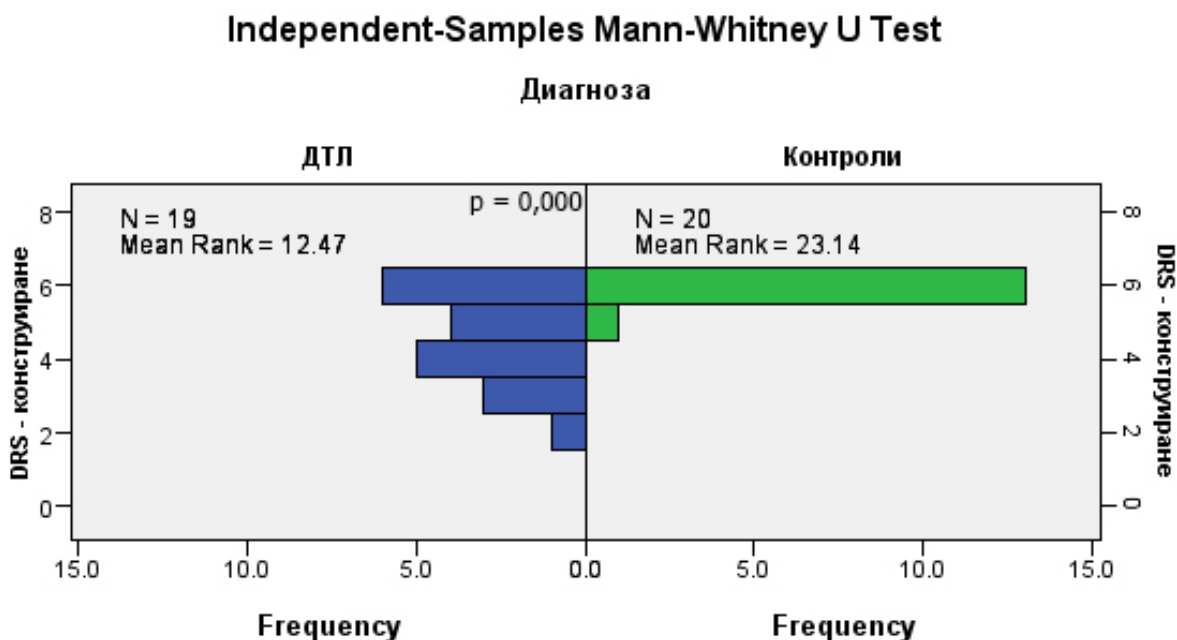
В сравнение с контролите, групата с ДТЛ демонстрира нарушение в назоваването, оценено с BNT- 15 думи ($p=0,001$, $U= 43,5$, $z= -3,322$) (фигура 51).



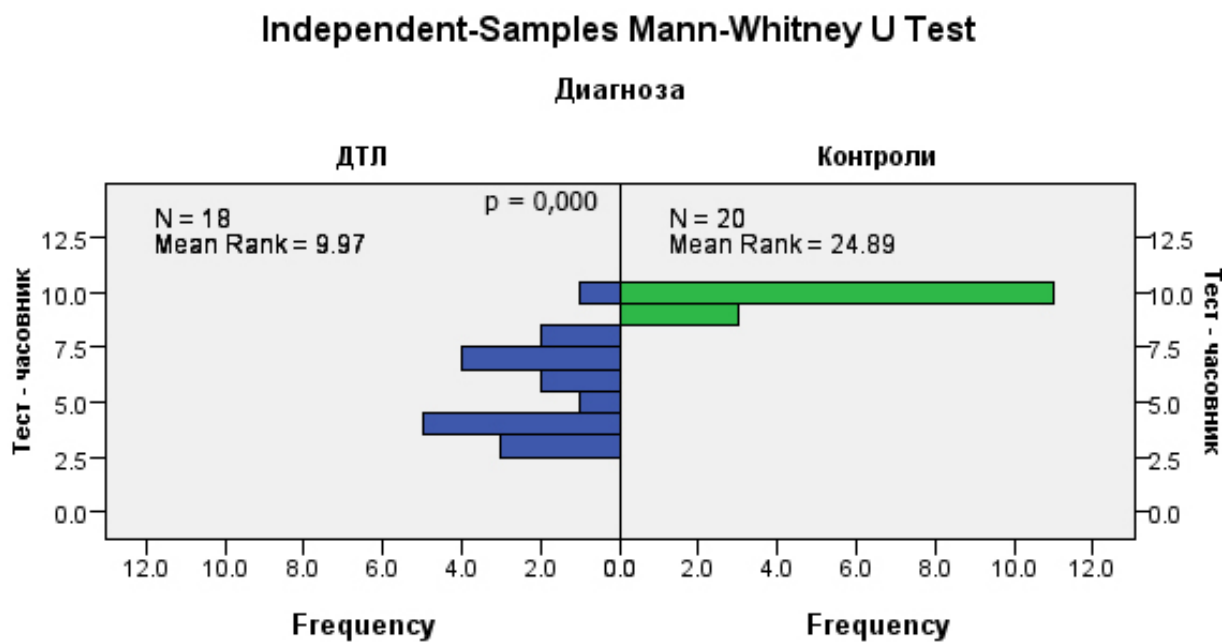
Фигура 51. Сравнителен анализ на резултатите от теста BNT при пациентите с ДТЛ и контролната група.

4.3.6 Оценка на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с ДТЛ

В сравнение с контролната група, пациентите с ДТЛ демонстрираха нарушение в субтеста конструиране на DRS ($p=0,001$, $U=47$, $z=-3,498$) и в теста „часовник“ ($p=0,000$, $U=8,5$, $z=-4,603$) (фигури 52 и 53).



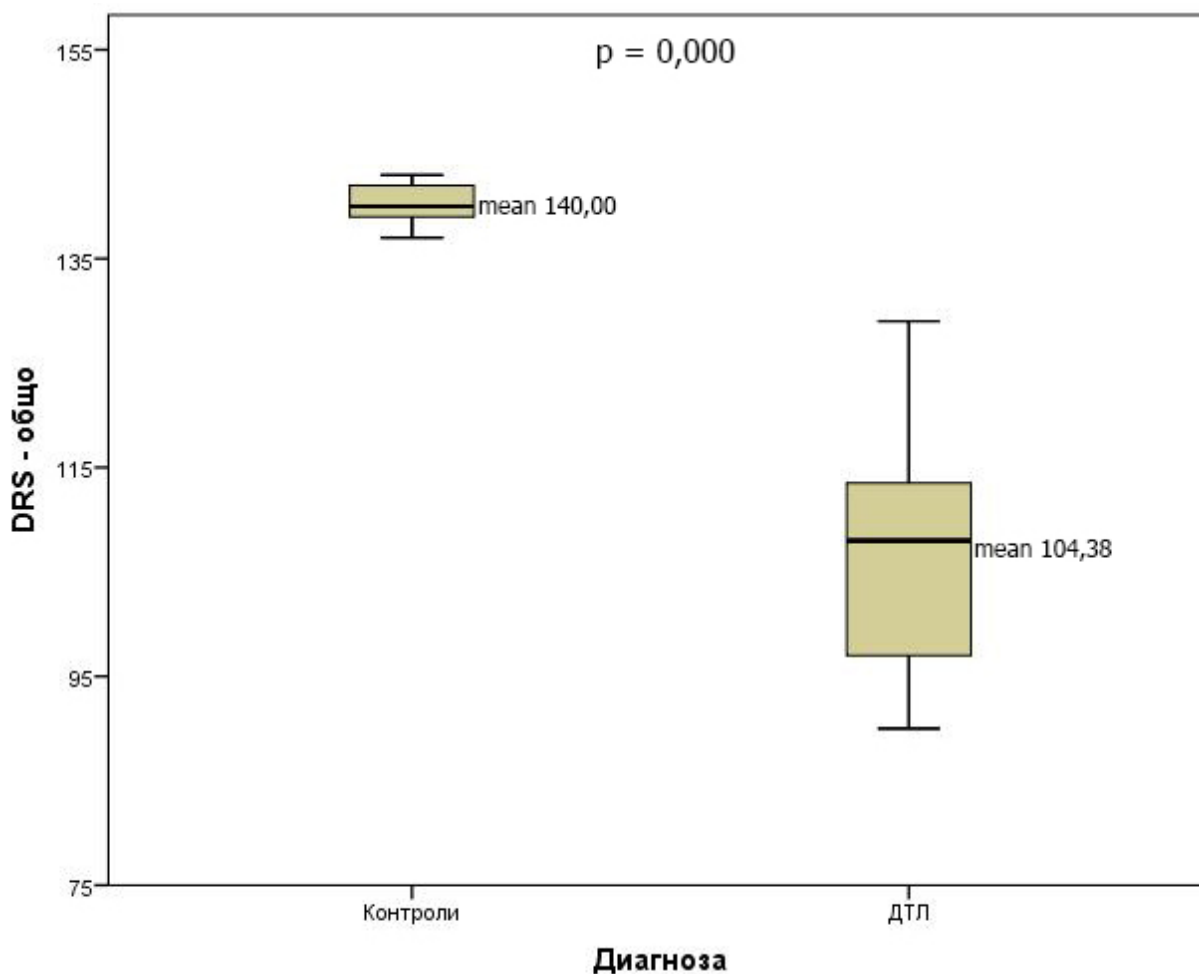
Фигура 52. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за конструиране на DRS при пациентите с ДТЛ и контролната група.



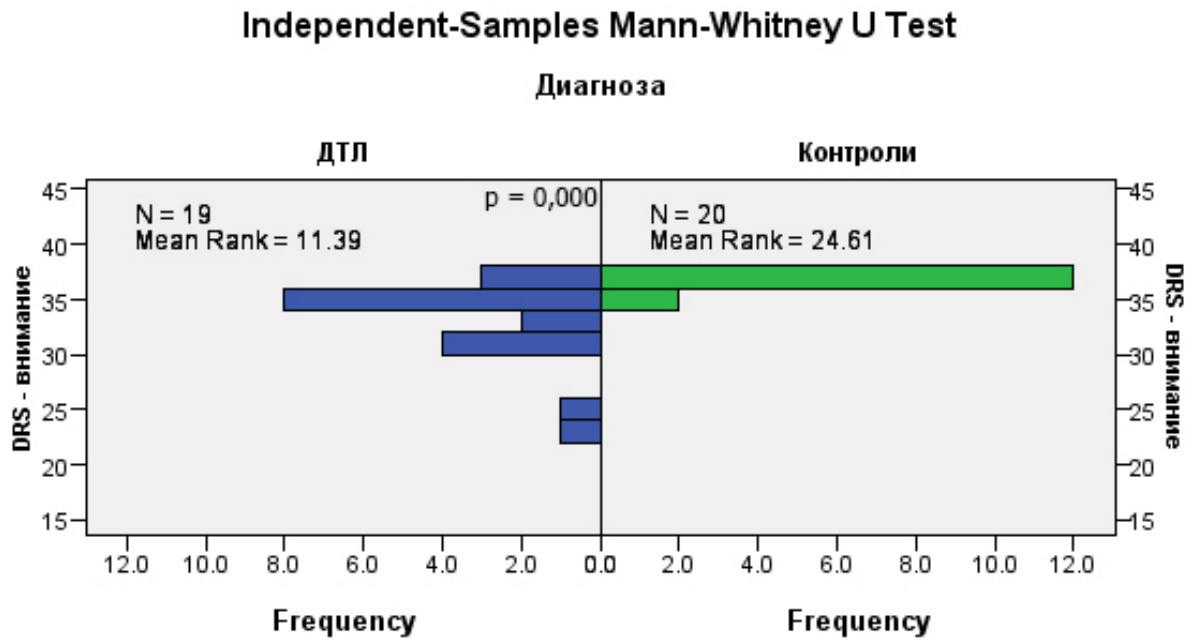
Фигура 53. Сравнителен анализ на резултати от теста „часовник“ при пациентите с ДТЛ и контролната група.

4.3.7 Профил на когнитивните нарушения при пациентите с ДТЛ оценен с DRS

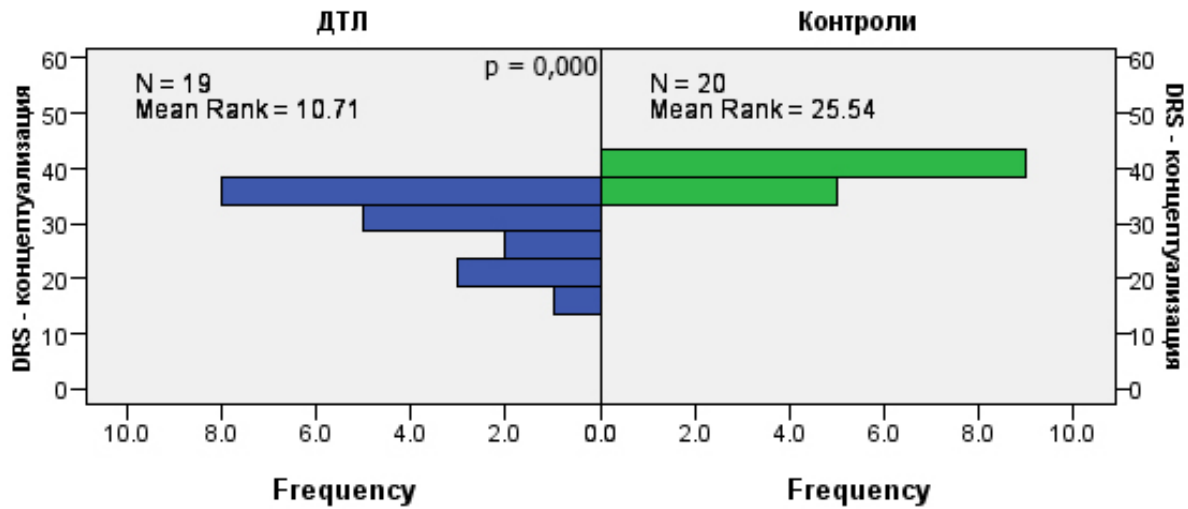
Налице е статистически значима разлика по отношение на общия резултат от теста DRS между ДТЛ и контролите ($p=0,000$; $106,63\pm 11,27$ vs. $140,35\pm 1,98$) (фигура 54). Както е видно от фигури 52, 55, 56, 57, 58 тази разлика се дължи на по-лошите резултати на пациентите с ДТЛ на всичките пет субтеста.



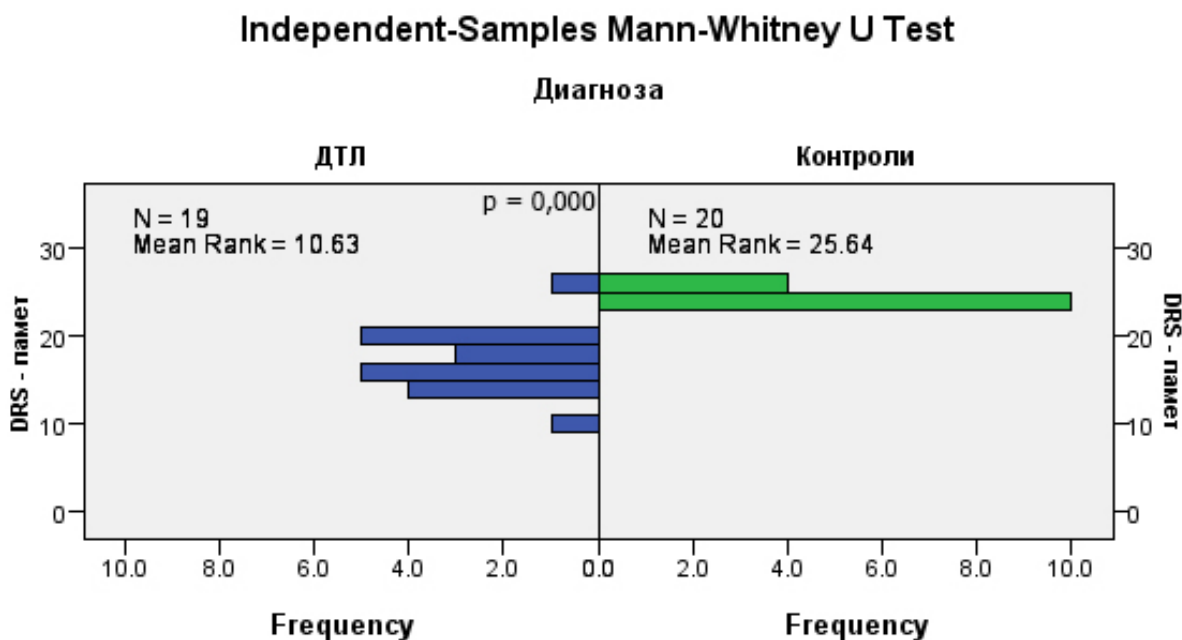
Фигура 54. Сравнителен анализ на общия резултат от теста DRS при пациентите с ДТЛ и контролната група.



Фигура 56. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за внимание на DRS при пациентите с ДТЛ и контролната група.

Independent-Samples Mann-Whitney U Test**Диагноза**

Фигура 57. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за концептуализация на DRS при пациентите с ДТЛ и контролната група.



Фигура 58. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста за памет на DRS при пациентите с ДТЛ и контролната група.

4.3.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при ДТЛ

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

настоящото проучване установява нарушение в тестовете за внимание и екзекутивни функции, зрително-пространствените и конструктивни способности, вторичен паметов дефицит и лека аномия при пациентите с ДТЛ. Това е видно още при прилагането на скрининговата скала за оценка на деменция DRS, където понижението на общия скор е за сметка на статистически значими нарушения във всичките пет подскали. Най-големи отклонения на средните стойности при ДТЛ спрямо контролната група се установиха при подskalата инициация (с близо 40% по-ниски резултати), следвана от подskalите за памет (с 31% по-ниски резултати), конструиране (с 23% по-ниски резултати), концептуализация (с 20% по-ниски резултати) и внимание (с 10% по-ниски резултати). В случая пациентите с ДТЛ демонстрират най-изразен дефицит с подskalите за оценка на екзекутивните функции, следвани от нарушение в паметта и конструктивния праксис. Въпреки статистически значимата разлика между групите с ДТЛ и контролите, нарушенията в подskalата внимание са леко изразени. На пръв поглед това противоречи на очакванията за изразен дефицит във вниманието при тези пациенти. Конкретната подскала, обаче съдържа предимно по-прости тестове за оценка на вниманието, при които и по литературни данни не са докладвани изразени нарушения при ДТЛ. За сметка на това, в повечето случаи пациентите с ДТЛ демонстрират по-сериозен дефицит на по-сложни тестове за поддържано, селективно или разпределено внимание, които носят голям екзекутивен и зрително-пространствен товар [Shimomura и съавт., 1998; Robertson и съавт., 1996; Calderon и съавт., 2001]. Такъв е случаят и при нашите пациенти, които демонстрират изразен дефицит на тестове за разпределено и селективно внимание – ТМТ-В и Струп тест, като при първия се установява изразен „ефект на пода“. В невропсихологичното изследване при ДТЛ е важно включването на подобни тестове, тъй

като според някои автори именно засягането на процесите на внимание може да стои в основата на характерните флукуации в когницията, които са основен симптом на заболяването [Tröster, 2008]. В съответствие с литературните данни, настоящето проучване установява наличие на изразен дисекзекутивен синдром при ДТЛ, което се демонстрира от дефицит при всички тестове за ексекутивни функции- вербална флуентност, ТМТ-А и В, Струп тест, MCST [Galasko и съавт., 2000; Tröster, 2008].

Нарушенията във вербалната флуентност са тежки, като по-засегната е фонемната в сравнение с категориалната. Това, заедно с дисоциацията на тежкия дефицит във вербалното генериране и леките нарушения в назоваването говори по-скоро за нарушение в стратегиите за търсене като проява на дизекзекутивен синдром отколкото за семантичен дефицит при изследваните пациенти с ДТЛ. Нарушение в зрителното проследяване и разпределеното внимание, както и в когнитивната флексибилност се установява при анализа на резултатите от теста ТМТ, като пациентите с ДТЛ се справиха с ТМТ-А значително по-бавно от контролите. Само 1 от 19 пациента с лек дементен синдром се справи с теста ТМТ- В. Всички останали не успяха да формират нужната за изпълнение на теста концепция или пък демонстрираха дефицит в превключването между цифри и букви. Освен това пациентите с ДТЛ показаха дефицит в способността за решаване на задачи като една част от пациентите постигна значително по-малък брой категории на теста MCST в сравнение с контролната група, а друга част въобще не разбра задачата. Освен нарушеното селективно внимание, пациентите с ДТЛ демонстрираха намалена способност за подтискане на хабитуален отговор на Струп теста в сравнение с контролната група. В допълнение трябва да се отбележи, че по литературни данни дисекзекутивният синдром при ДТЛ е по-тежък в сравнение с основната в диференциално

диагностичен план БА [Tröster, 2008]. Патоанатомичните и функционални основи на нарушението на вниманието и екзекутивните функции все още не са достатъчно изяснени, но е много вероятно участието на холинергичната система. Загуба на холинергични неврони и намаление на активността на холинацетилтрансферазата се установяват рано в хода на ДТЛ [Tiraboschi и съавт., 2002]. Установено е, че приложението на антихолинергични средства влошават вниманието и провокират халюцинации и обратното –антихолинестеразните медикаменти могат да подобрят когницията при ДТЛ и ПБ+Д [Perry и съавт., 1995; Leroi и съавт., 2006]. Едно функционално изследване на активността на коровата ацетилхолинестераза подкрепя тезата за връзка между нарушенията във вниманието, работната памет и екзекутивните функции с дисфункция на холинергичната система при ПБ-Д. Като цяло активността на кортикалната ацетилхолинестераза корелира с резултатите на тестовете за оценка на внимание и екзекутивни функции, както и с резултатите на тестове за оценка на зрително-пространствените способности, но не и с тези за вербална епизодична памет [Bohnen и съавт., 2006].

По отношение на паметта, настоящето проучване доказва нарушение както в работната, така и в епизодичната памет. Тъй като от гледна точка на клиничната презентация и патоморфологичната находка, деменцията с телца на Леви би могла да се приеме като междинно заболяване между болест на Алцхаймер и болест на Паркинсон, интерес представлява типа на паметовите нарушения- коров/подкоров. Знае се, че при голяма част от пациентите с ДТЛ освен отлагане на алфасинуклеин се наблюдава и съпътстващо кортикално отлагане на Алцхаймеров тип патология под формата на бета-амилоидни плаки като по-голямото количество на последните води до модифициране на

клиничната картина в посока БА [Mirra и съавт., 1991]. Чистата форма на ДТЛ от своя страна има клинична изява сходна по-скоро с деменция при ПБ, отколкото с БА [Hamilton и съавт., 2004]. Наличният изразен дисекзекутивен синдром, заедно с изявата на зрителни халюцинации при всички изследвани пациенти, които са силен предиктор за ДТЛ и слаб за БА определят по-скоро клинична картина на чиста форма на ДТЛ. В тази връзка нашата хипотеза беше за подкоров тип паметови нарушения. Това се потвърди от получените резултати на теста за вербална епизодична памет FCSRT. Групата с ДТЛ демонстрираха значително нарушение в непосредственото и отдалечено свободно припомняне с относително добро семантично подпомагане и съхранено разпознаване, което говори за дефицит в стратегиите за извличане, а не същински паметов дефицит. По литературни данни дори при съпътстваща Алцхаймерова патология, пациентите с ДТЛ демонстрират по-съхранено кодиране и съхранение на вербалната информация в сравнение с БА [Kraybill и съавт., 2005]. По отношение на подпомогнатото припомняне пък се знае, че при ДТЛ то е по-малко ефективно в сравнение с ПБ и ПСП, но по-съхранено в сравнение с БА [Aarsland и съавт., 2003].

Установените от нас нарушения в тестовете за зрително-пространствени способности и конструктивен праксис при ДТЛ корелират с данните от редица проучвания, които доказват подобни нарушения в ранните стадии на заболяването, отличаващи ги от БА [Cormack и съавт., 2004; Ala и съавт., 2001; Tröster и съавт., 2008]. Използваният от нас тест за нарисоване на часовник е комплексна задача, изискваща освен съхранени зрително-пространствени и конструктивни способности и съхранен ексекутивен и двигателен контрол. За намаляване ролята на ексекутивните нарушения, резултатите от теста бяха оценени по метода на Съндерланд, който се счита че има ниска

чувствителност за тяхното разпознаване и евентуални патологични резултати биха се дължали по-скоро на нарушени зрително-пространствени функции [Juby и съавт., 2002].

За намаляване на влиянието на двигателния дефицит, пациентите бяха оценени невропсихологично в състояние на най-добър двигателен потенциал. Това ни кара да предположим, че нарушенията в теста за прерисуване на часовник и подskalата конструиране на DRS се дължат вероятно на нарушени зрително-пространствени и конструкционни способности, което от друга страна корелира с литературните данни [Noe и съавт., 2004; Cogmask и съавт., 2004]. Някои проучвания свързват тези дефицити с нарушено зрително възприятие, което способства и за изявата на зрителни халюцинации.

Тази хипотеза има важно практическо приложение за разграничаване на ДТЛ от БА. От една страна наличието на зрителни халюцинации са сред най-силните предиктори за развитието на ДТЛ, което значи, че невропсихологичната оценка на зрителното възприятие и конструкционните способности са от особена важност при разграничаването на ДТЛ от БА. От друга страна незадоволителното предствяне на тестовете за зрително-пространствени и конструкционни функции трябва да насочи вниманието към възможността за възникване на зрителни халюцинации [Ferman и съавт., 2006]. Някои автори свързат зрително-пространствените нарушения при ДТЛ с дисфункция на окципиталните дялове [Calderon и съавт., 2001]. ПЕТ изследване при последващо патолоанатомична верификация демонстрира, че наличието на хипометаболизъм в окципиталните отдели диференцира ДТЛ от БА с чувствителност от 90% и специфичност от 87% [Minoshima и съавт., 2001]. Наличието на халюцинации пък се свързва с по-голяма концентрация на телца на Леви в задните темпорални отдели, което до известна степен

определя сходен невропатологичен субстрат на халюцинациите и зрително пространствените нарушения [Harding и съавт., 2002].

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

4.4 Междугрупов анализ на резултатите при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

Междугрупов анализ на резултатите от проведените невропсихологични тестове при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група беше осъществен чрез използването на непараметричния тест на Крускал- Уолис за проверка на хипотеза за различие между повече от две независими извадки. В случаите с налична статистически значима разлика в разпределението на данните ($p < 0,05$), допълнително се сравняваха две по две групите с непараметричния тест на Ман-Уитни за проверка на хипотеза за различие между две независими извадки.

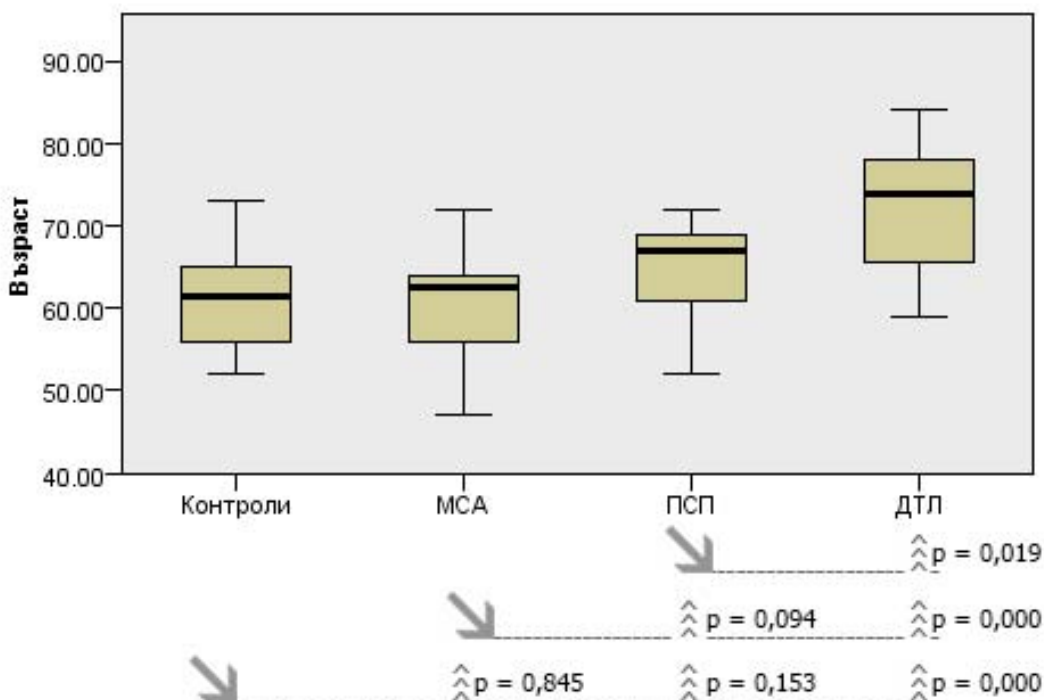
4.4.1 Сравнителен анализ на демографска характеристика на пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

В таблица 7 са представени средната възраст, образование и продължителност на заболяването при групите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролите.

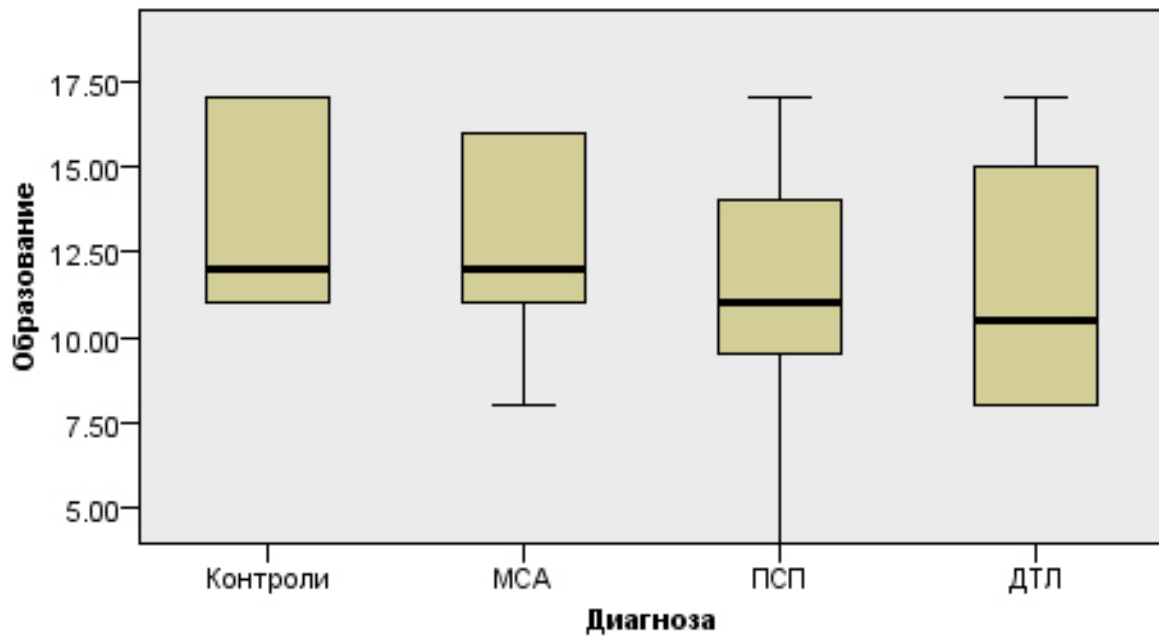
Таблица 7. Демографска характеристика на пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

	МСА, n=16	ПСП, n=15	ДТЛ, n=19	Контроли, n=20
Средна възраст (год)	60,62±6,17	64,80±6,29	72,68±7,27	61,42±6,98
Образование (год)	13,12±2,75	11,46±3,73	11,33±3,64	13,57±2,82
Средна продължителност на заболяването (год)	2,87±1,24	2,70±1,20	2,05±0,89	

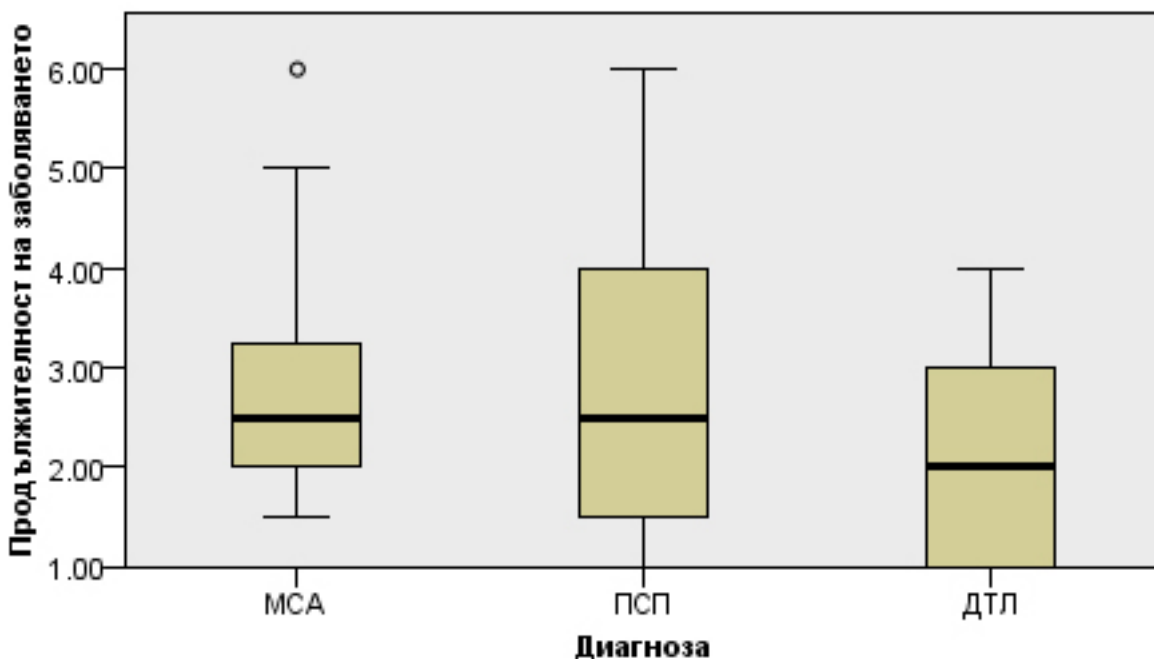
Беше проведен статистически анализ на данните с теста на Крускал-Уалис за сравнение на възрастта, образованието и продължителността на заболяване между отделните групи пациенти. По отношение на възрастта не се установи статистически значима разлика между пациентите с МСА, ПСП и контролната група. Пациентите с ДТЛ, обаче бяха с по-голяма средна възраст в сравнение с пациентите с МСА ($p=0,000$), ПСП ($p=0,019$) и контролите ($p=0,000$) (фигура 59). И четирите групи са съпоставими по среден брой години получено образование ($p=0,094$) (фигура 60). Пациентите с МСА, ПСП и ДТЛ не се различават значимо и по продължителност на заболяването ($p=1,000$) (фигура 61).



Фигура 59. Сравнение по възраст между пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контроли.



Фигура 60. Сравнение по образование между пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контроли.

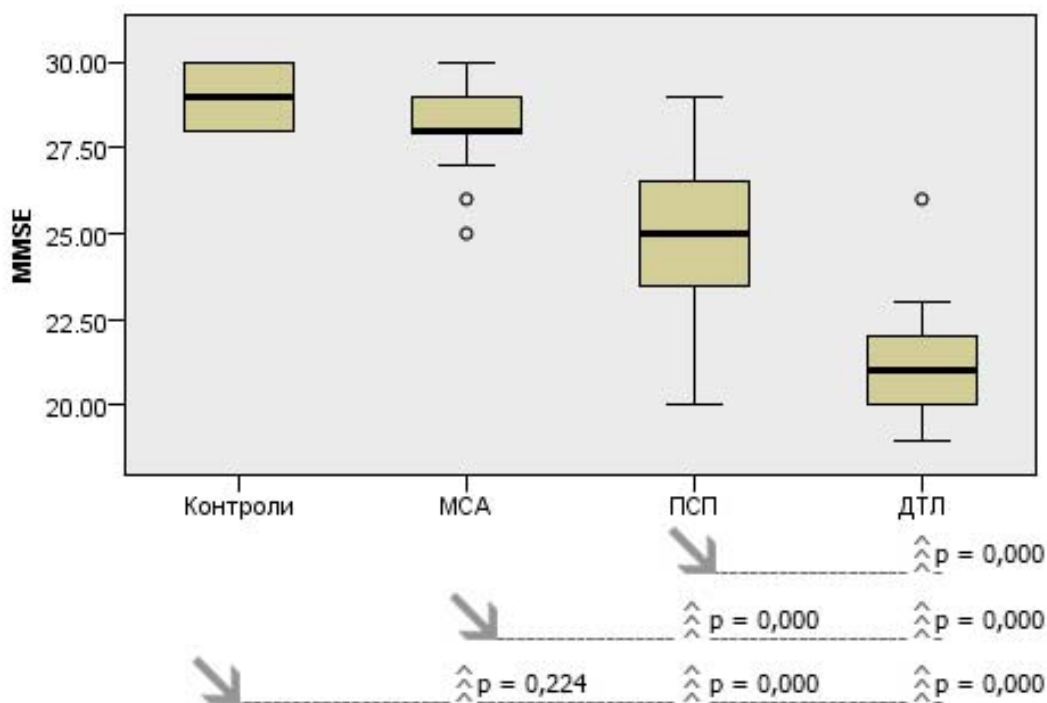


Фигура 61. Сравнение по продължителност на заболяването между пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ.

4.4.2 Сравнителен анализ на общия когнитивен статус при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

Анализът на резултатите от общия когнитивен статус оценен с MMSE показва наличие на статистически значима разлика между четирите групи (тест на Крускал-Уолис, $p=0,000$). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха липса на статистически значима разлика между МСА и контролната група ($p=0,224$, МСА vs контроли: 28,50 vs 28,92). При сравнение с контролите се доказаха нарушения в общия когнитивен статус при пациентите с ПСП ($p=0,000$; ПСП vs контроли: 24,60 vs 28,92) и ДТЛ ($p=0,000$; ДТЛ vs контроли: 21,26 vs 28,92), като постиженията на болните с ДТЛ са значимо по-ниски от тези на пациентите с ПСП ($p=0,000$, ДТЛ vs ПСП: 21,26 vs 24,60). Статистически значима разлика се установи и при сравнение на данните на

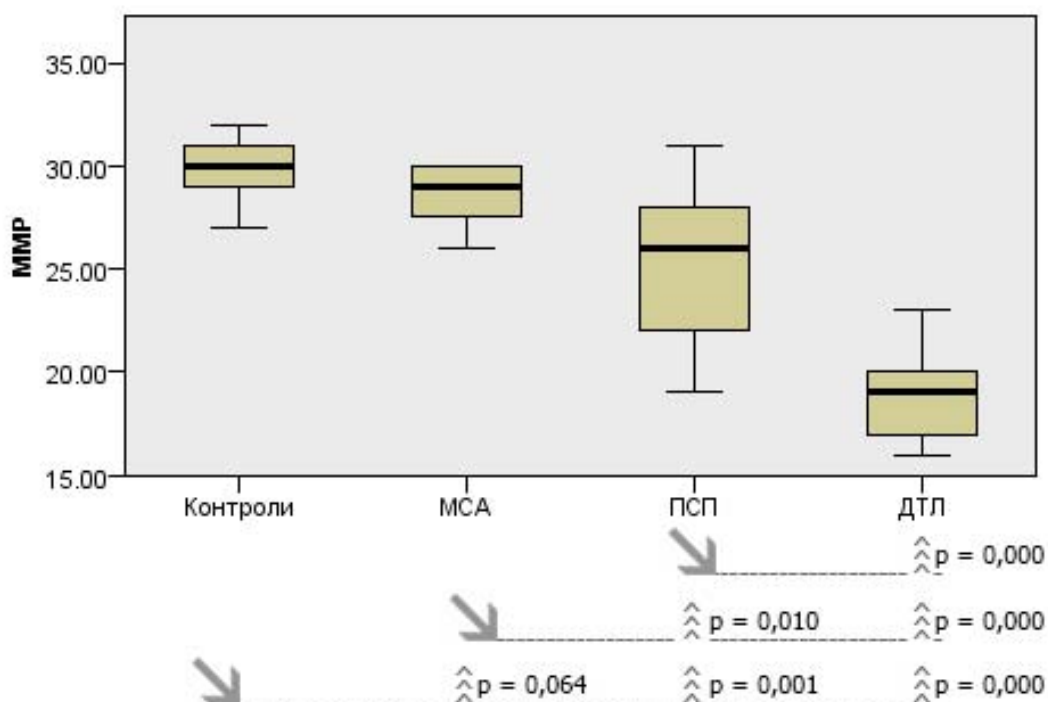
пациентите с МСА с тези на ПСП ($p=0,000$; МСА vs ПСП: 28,25vs 24,60) и ДТЛ ($p=0,000$; МСА vs ДТЛ: 28,25vs 21,26) (фигура 62).



Фигура 62. Сравнителен анализ на общия когнитивен статус при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група оценен с MMSE.

Данните от теста MMSE бяха с нормално разпределение и сравнени помежду си с теста ANOVA, който показва наличие на статистически значима междугрупова разлика ($p=0,000$). Единствено пациентите с МСА не се различават статистически от контролната група ($p=0,596$, 28,50 vs 29,64). Пациентите с ПСП и ДТЛ демонстрират значително по-ниски средни резултати спрямо контролите (съответно ПСП vs контроли : $p=0,000$, 24,77 vs 29,64; ДТЛ vs контроли: $p=0,000$, 21,26 vs 28,92) и спрямо групата с МСА (съответно ПСП

vs MCA: $p=0,010$, 24,77 vs 28,50; ДТЛ vs MCA $p=0,000$, 19,17 vs 28,50). Освен това пациентите с ДТЛ се справят по-лошо с теста от тези с ПСП ($p=0,000$, ДТЛ vs ПСП: 19,17 vs 24,77) (фигура 63).



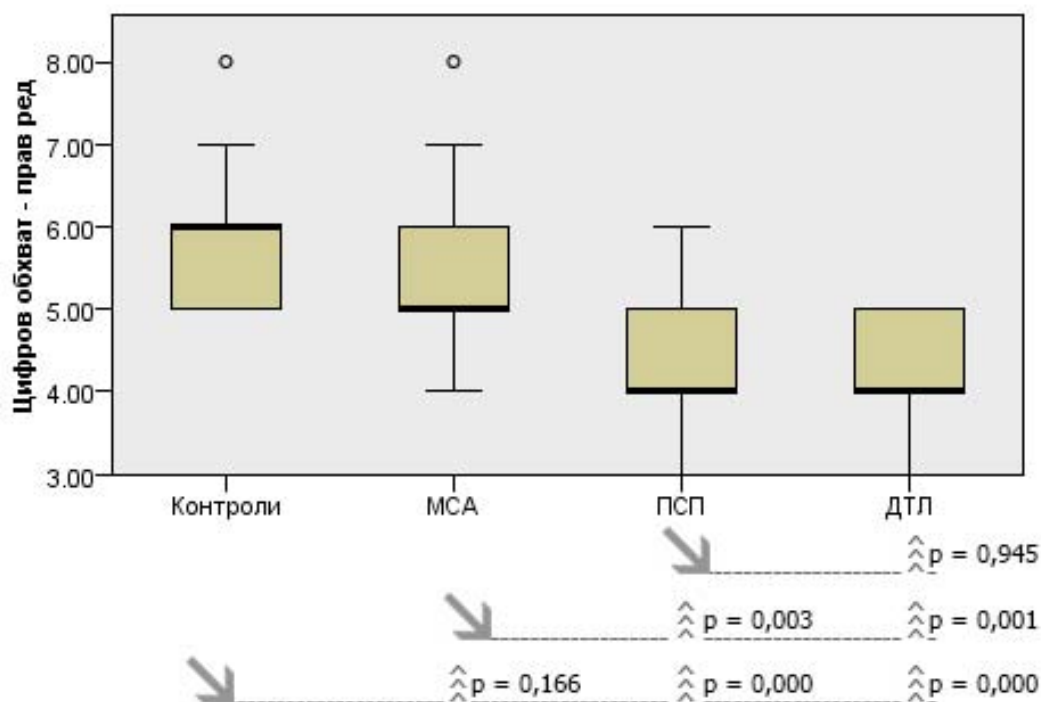
Фигура 63. Сравнителен анализ на общия когнитивен статус при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група оценен с ММРЕ.

4.4.3 Сравнителен анализ на паметовите процеси при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

4.4.3.1 Сравнителен анализ на работната памет при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

Сравнението на постиженията на четирите групи на теста цифров обхват в прав ред доказва статистически значима разлика между тях (Крускал-Уолис; $p=0,000$).

Последващите две по две сравнения с теста на Ман-Уитни отчетоха липса на значима разлика между МСА и контролите ($p=0,166$, МСА vs контроли: 5,56 vs 6,00) и между ПСП и ДТЛ ($p=0,945$, ПСП vs ДТЛ: 4,40 vs 4,42). При сравнение както с контролите, така и с групата на МСА, пациентите с ПСП и ДТЛ демонстрираха статистически значимо намаление в цифровия обхват в прав ред ($p<0,05$) (фигура 64).

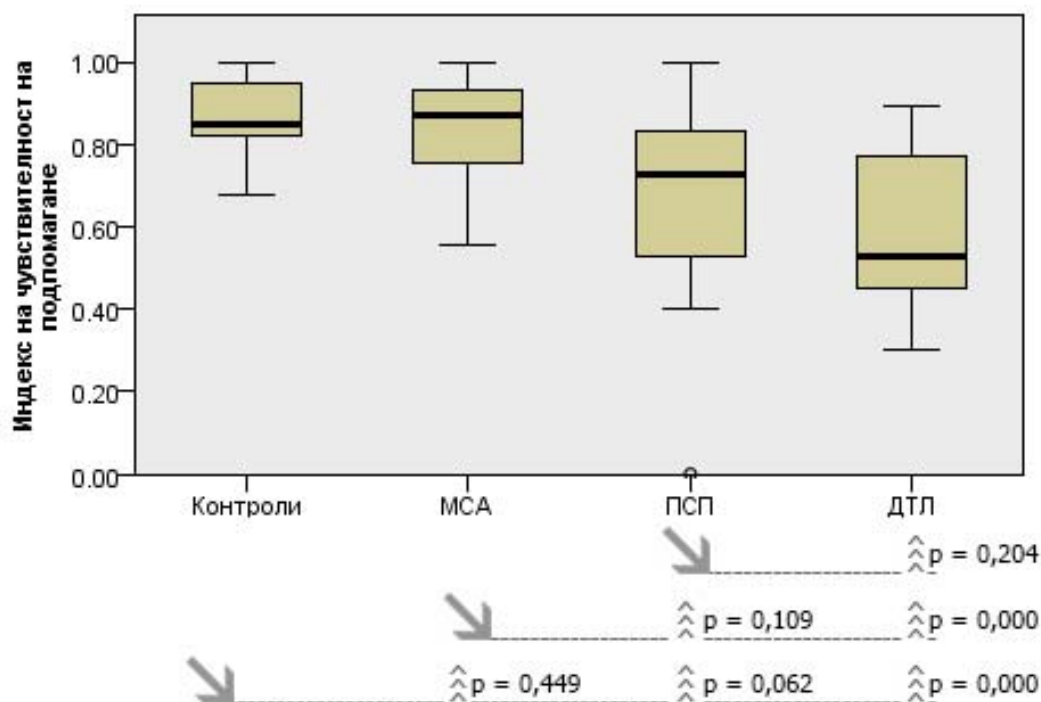


Фигура 64. Сравнителен анализ на работната памет при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

4.4.3.2 Сравнителен анализ на вербална епизодична памет при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

Сравнението на данните както от свободното така и от общо припомняне на теста FCSRT показва наличие на статистически значима разлика между четирите групи (тест на Крускал- Уолис, $p=0,000$). Последващите две по две сравнения между групите с теста на Ман-Уитни установиха нарушения в свободното припомняне при пациентите с МСА ($p=0,003$; МСА vs контроли: 22,56 vs 29,14), ПСП ($p=0,001$, ПСП vs контроли: 19,93 vs 9,14) и ДТЛ ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 10,33 vs 29,14) в сравнение с контролите. Липсва статистически значима разлика при сравнение на резултатите от свободното припомняне между пациентите МСА и ПСП ($p=0,208$, МСА vs ПСП: 22,56 vs 19,93). Статистически значима разлика се установи и при сравнение на данните на пациентите с МСА и ДТЛ ($p=0,000$, МСА vs ДТЛ: 22,56 vs 10,33), както и ПСП и ДТЛ ($p=0,000$, ПСП vs ДТЛ: 19,93 vs 10,33). Що се отнася до общото припомняне се доказва липса на статистически значима разлика между групата на МСА и контролите (съответно $p=0,313$, МСА vs контроли: 43,56 vs 45,35), за разлика от пациентите с ПСП и ДТЛ, при които се установяват нарушения спрямо контролите ($p=0,028$, ПСП vs контроли: 40,00 vs 45,35) ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 31,94 vs 45,35). Пациентите с МСА и ПСП не се различават помежду си по отношение на резултатите от общо припомняне ($p=0,169$, МСА vs ПСП: 43,56 vs 40,00). Пациентите с ДТЛ са със степенно по-тежко нарушение в общото припомняне в сравнение с пациентите с МСА ($p=0,000$, ДТЛ vs МСА: 31,94 vs 43,56) и ПСП ($p=0,018$, ДТЛ vs ПСП: 31,94 vs 40,00). Доказа се статистически значима разлика в индекса на чувствителност на подпомагане при четирите групи ($p=0,000$). Той е най- нисък при пациентите с ДТЛ. Най- висок индекс на чувствителност на подпомагане сравним с този на контролите се

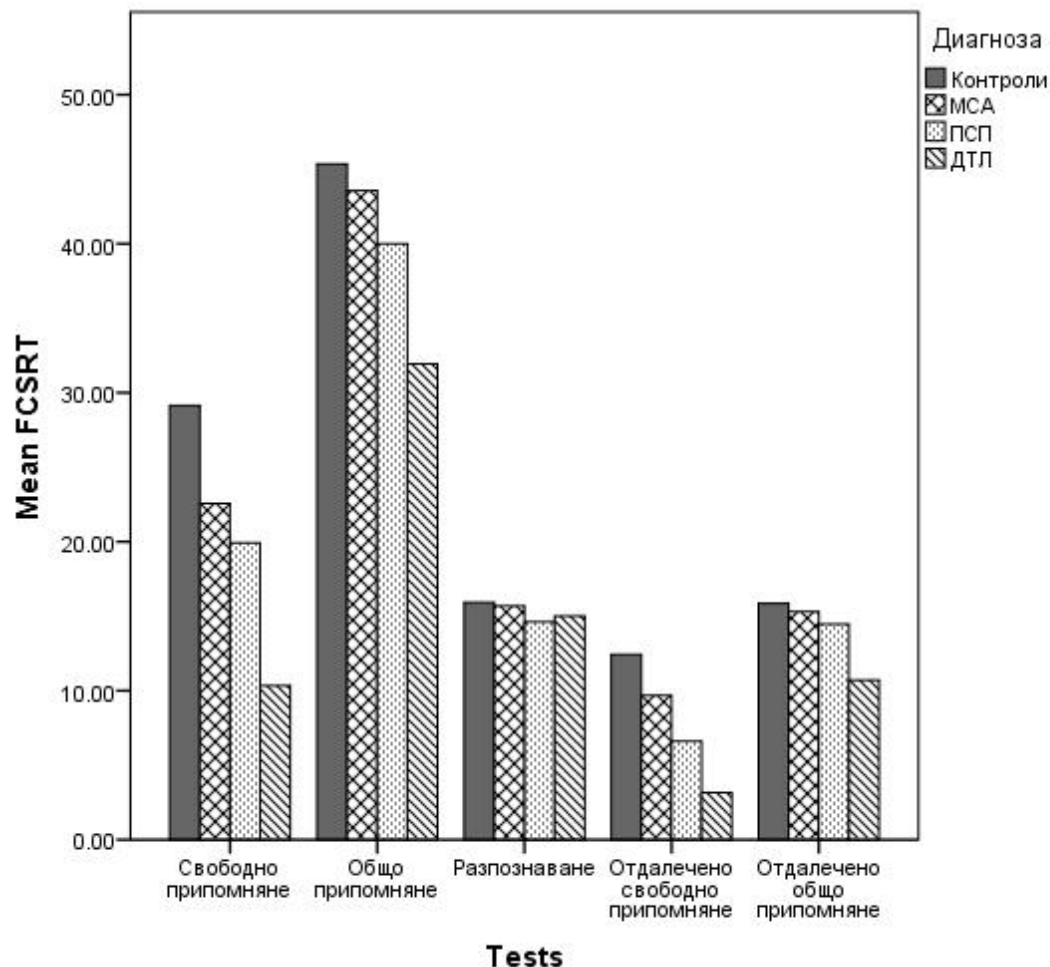
наблюдава се при пациентите с МСА ($p=0,449$, МСА vs контроли: $0,84$ vs $0,87$). Не се доказва и статистически значима разлика при сравнение в индекса на подпомагане при ПСП и контролите, въпреки, че съществува тенденция ($p=0,062$, ПСП vs контроли: $0,67$ vs $0,87$), както и при ПСП и МСА ($p=0,109$, МСА vs контроли: $0,84$ vs $0,67$). Статистически значима разлика се установява и при сравнение на групата МСА с ДТЛ ($p=0,000$, МСА vs ДТЛ: $0,84$ vs $0,58$) (фигура 65).



Фигура 65. Сравнителен анализ на индекс на чувствителност на подпомагане на FCSRT при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

При сравняване на данните на четирите групи по отношение на отдалечено свободното припомняне се доказва статистически значима разлика между тях ($p=0,000$).

Последващите две по две сравнения с теста на Ман-Уитни отчетоха нарушения в отдалеченото свободно припомняне при пациентите с МСА ($p=0,010$, МСА vs контроли: 9,68 vs 12,42), ПСП ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 6,60 vs 12,42) и ДТЛ ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 3,16 vs 12,42) спрямо контролната група. Пациентите с ПСП са си припомнили повече думи отколкото тези с ДТЛ ($p=0,002$, ПСП vs ДТЛ: 6,60 vs 3,16), и по-малко в сравнение с пациентите с МСА ($p=0,006$, ПСП vs МСА: 6,60 vs 9,68). Доказа се статистически значима разлика в отдалеченото общо припомняне между четирите групи ($p=0,000$). Единствено пациентите с МСА демонстрираха отдалечено общо припомняне сравнимо с това на контролите ($p=0,101$, МСА vs контроли: 15,31 vs 15,85). Отдалеченото общо припомняне при пациентите с ПСП и ДТЛ беше нарушено в сравнение с контролите ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 14,46 vs 15,85), ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 10,70 vs 15,85) както и с групата на МСА ($p<0,005$), като нарушението беше статистически по-значимо при болните ДТЛ ($p=0,015$). Резултатите от разпознаване на стимули на теста FCSRT при групите на МСА и ДТЛ са съпоставими с тези на контролите ($p=0,219$, МСА vs контроли: 15,68 vs 15,92) ($p=0,301$, ДТЛ vs контроли: 15,00 vs 15,92), както и помежду си ($p=0,574$, МСА vs ДТЛ: 15,68 vs 15,00). Единствено при пациентите с ПСП се наблюдава статистически значимо нарушение в разпознаването на стимули в сравнение с контролите ($p=0,011$, ПСП vs контроли: 14,61 vs 15,92) и групата на МСА ($p=0,045$, ПСП vs МСА: 14,61 vs 15,68). (фигура 66).

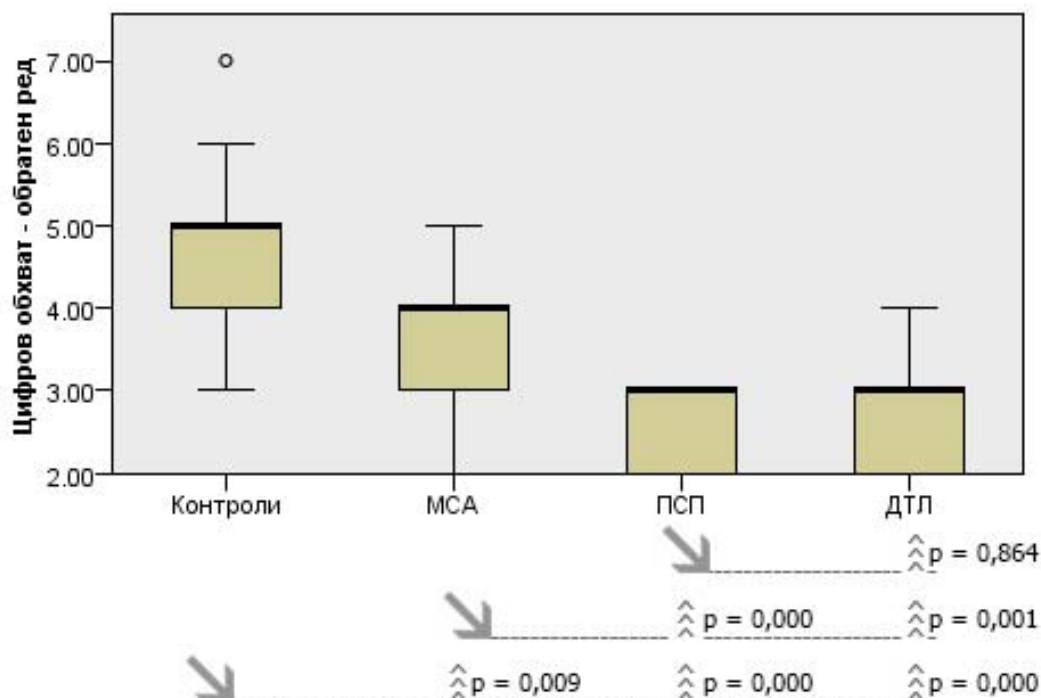


Фигура 66. Сравнителен анализ на показателите за вербална епизодична памет, оценена с FCSRT при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

4.4.4 Сравнителен анализ на внимание и екзекутивни функции при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

Доказа се статистически значима разлика между четирите групи при сравнение на данните от цифров обхват в обратен ред (Крускал-Уолис; $p=0,000$). Отчита се статистически значимо нарушение във вниманието при всички групи пациенти в сравнение с контролите ($p=0,009$, МСА vs контроли: 3,75 vs 4,78), ($p=0,945$, ПСП vs контроли: 2,64 vs 4,78), ($p=0,945$, ДТЛ vs контроли: 2,73 vs 4,78). Постиженията на

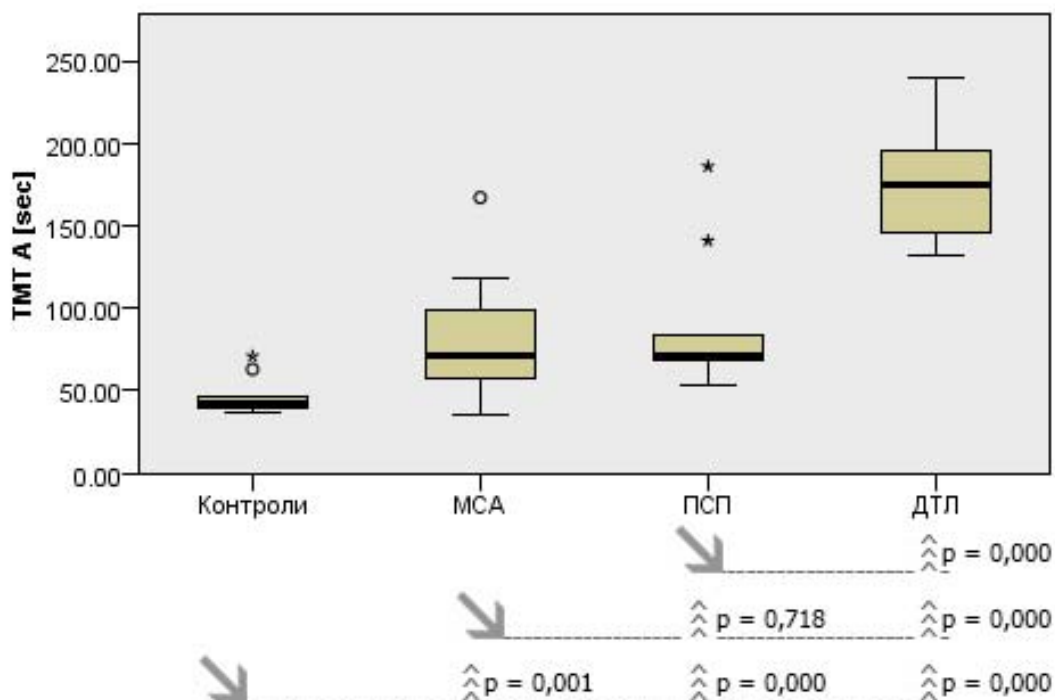
пациентите с ПСП и ДТЛ са нарушени в еднаква степен ($p=0,864$, ПСП vs ДТЛ: 2,64 vs 2,73), като те са статистически значимо по-ниски отколкото тези на пациентите с МСА ($p<0,05$) (фигура 67).



Фигура 67. Сравнителен анализ на резултатите от теста цифров обхват – обратен ред при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Сравнението на резултатите от теста ТМТ-А показаха, че всички групи пациенти се справят значително по-бавно с ТМТ – А в сравнение с контролите, като това забавяне е най- изразено при пациентите с ДТЛ ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 178,07 vs 45,57), следвани от тези с ПСП ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 89,89 vs 45,57) и МСА ($p=0,001$, МСА vs контроли: 79,44 vs 45,57). Разликата във времето за изпълнение на ТМТ-А между МСА

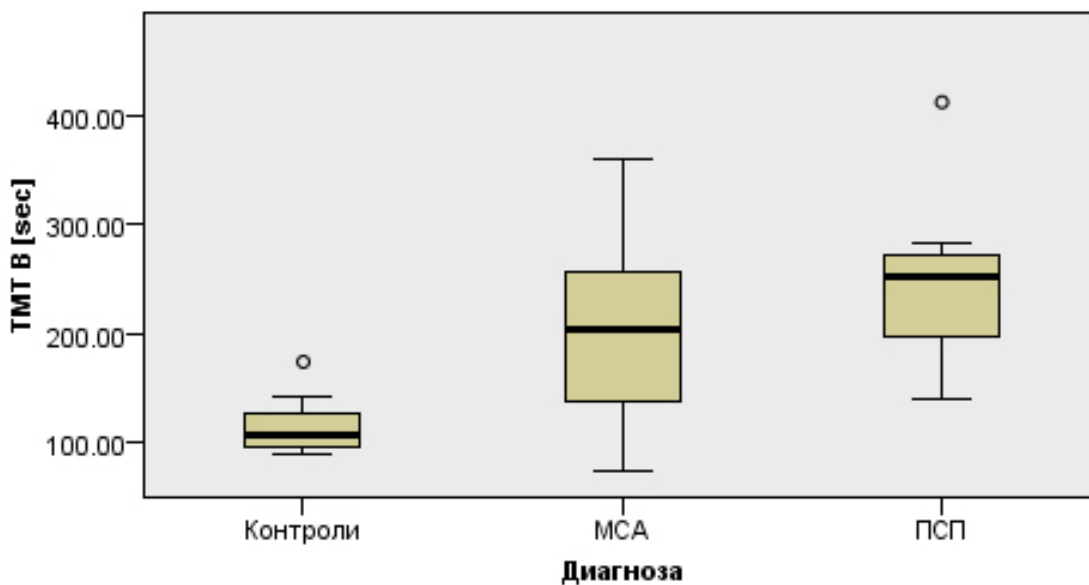
и ПСП, обаче е статистически незначима ($p=0,718$, МСА vs ПСП: 79,44 vs 89,89), докато тази между ДТЛ и ПСП/МСА достига статистическа значимост ($p=0,000$, ДТЛ vs ПСП: 178,07 vs 89,89), ($p=0,000$, ДТЛ vs МСА: 178,07 vs 79,44) (фигура 68).



Фигура 68. Сравнителен анализ на резултатите от ТМТ-А (сек) при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

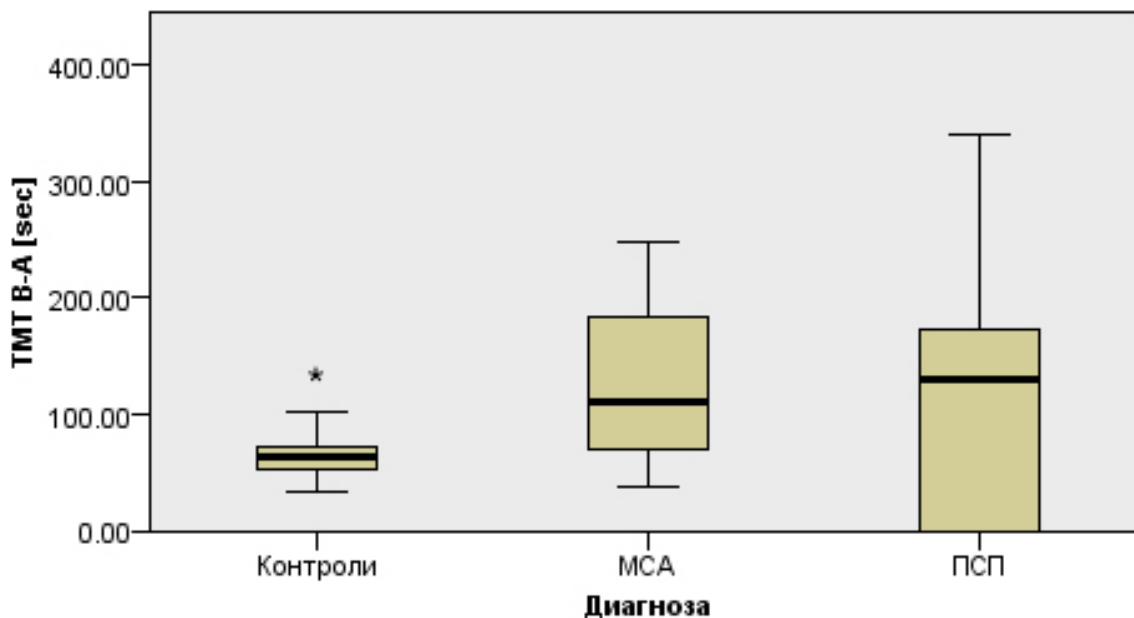
Доказа се статистически значима разлика при сравнение на резултатите от теста ТМТ - В между контролите, групите с МСА и ПСП (Крускал- Уолис, $p=0,001$).

Пациентите с ДТЛ не участваха в статистиката, поради невъзможността им да изпълнят теста. Пациентите с МСА и ПСП се справиха значително по-бавно със задачата в сравнение с контролната група ($p=0,001$, МСА vs контроли: 207,37 vs 113,64) ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 249,14 vs 113,64), като степента на нарушение между двете групи не достига статистическа значимост ($p=0,278$, МСА vs ПСП: 207,37 vs 249,14) (фигура 69).



Фигура 69. Сравнителен анализ на резултатите от ТМТ-В (сек) при пациентите с МСА, ПСП и контролната група.

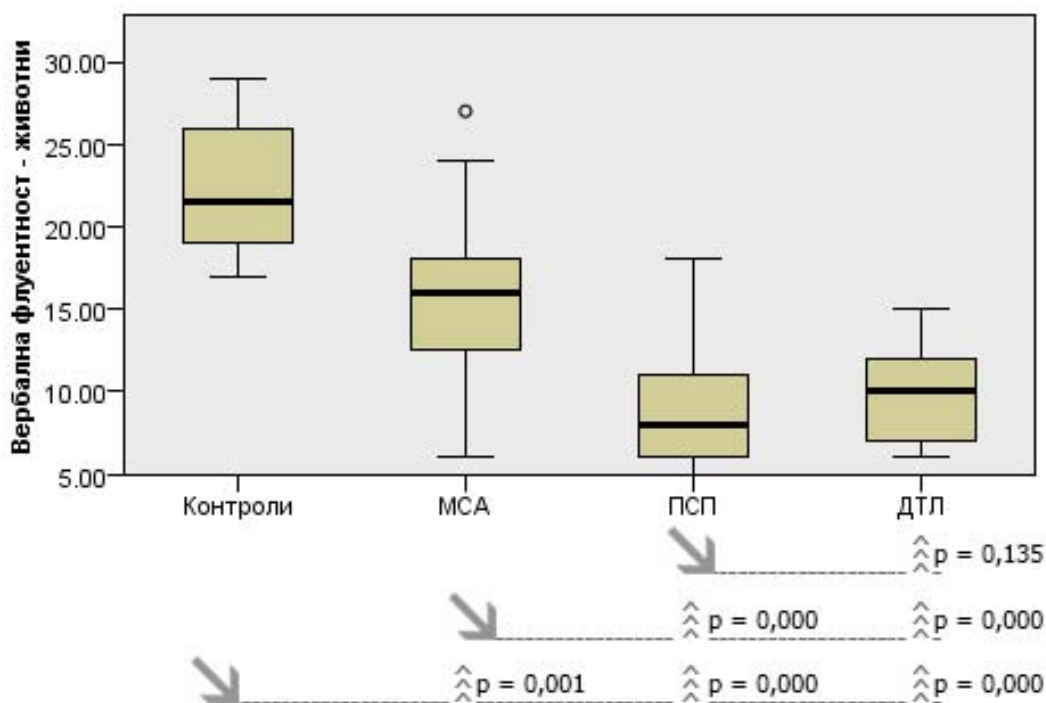
Абсолютно аналогични зависимости се установяват при сравняване на стойностите на производния показател ТМТ В-А между трите групи (фигура 70).



Фигура 70. Сравнителен анализ на резултатите от ТМТ В-А (сек) при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Анализът на резултатите от теста за категориална вербална флуентност показва статистически значима разлика между групите (Крускал-Уолис, $p=0,000$). Сравнението с контролната група отчете значимо намален брой генерирани думи за 1 минута и при трите групи- най- изразено при ПСП ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 8,71 vs 22,21), следвано от ДТЛ ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 9,88 vs 22,21) и МСА ($p=0,001$, МСА vs контроли: 15,75 vs 22,21), като разликата между постиженията на пациентите с ПСП и ДТЛ не са статистически значими ($p=0,135$, ПСП vs ДТЛ: 8,71 vs 9,88). Резултатите на пациентите с

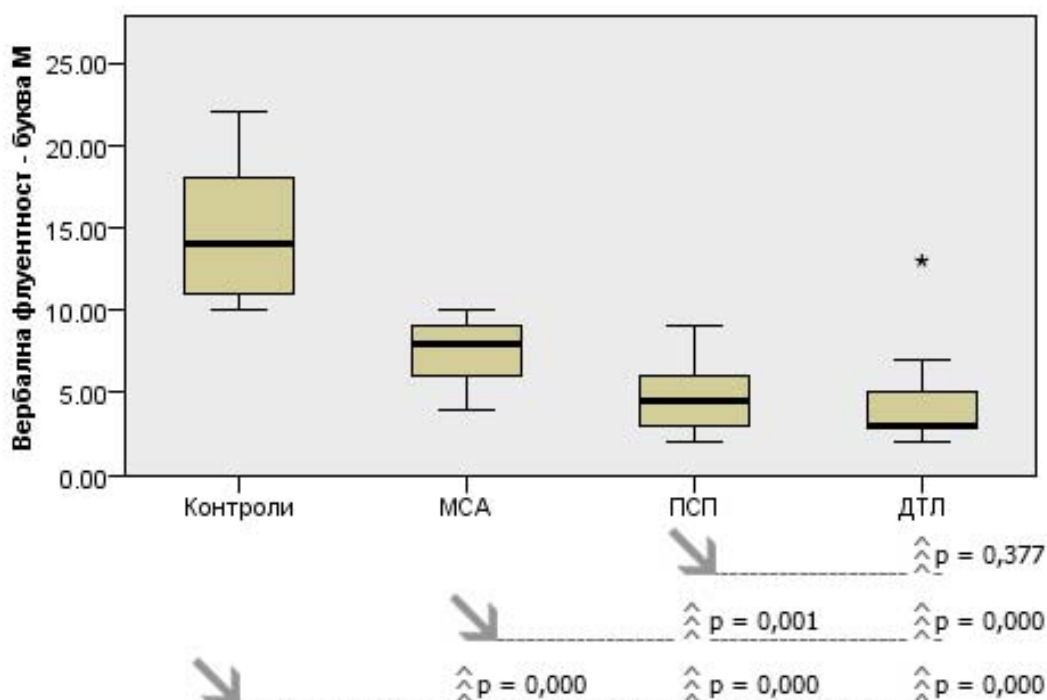
МСА са статистически значимо по-добри от тези на групите с ПСП ($p=0,000$, МСА vs ПСП: 15,75 vs 8,71) и ДТЛ ($p=0,000$, МСА vs ДТЛ: 15,75 vs 9,88) (фигура 71).



Фигура 71. Сравнителен анализ на резултатите от теста за категориална вербална флуентност при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Абсолютно аналогични междугрупови статистически зависимости бяха установени и при анализа на постиженията на теста за фонемна вербална флуентност. Сравнението с контролната група отчете значимо намален брой генерирани думи с буква м за 1 минута и при трите групи- ПСП ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 4,50 vs 14,78), ДТЛ ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 3,94 vs 14,78) и МСА ($p=0,000$, МСА vs контроли: 7,56 vs 14,78), като разликата между постиженията на пациентите с ПСП и ДТЛ не са статистически значими ($p=0,377$,

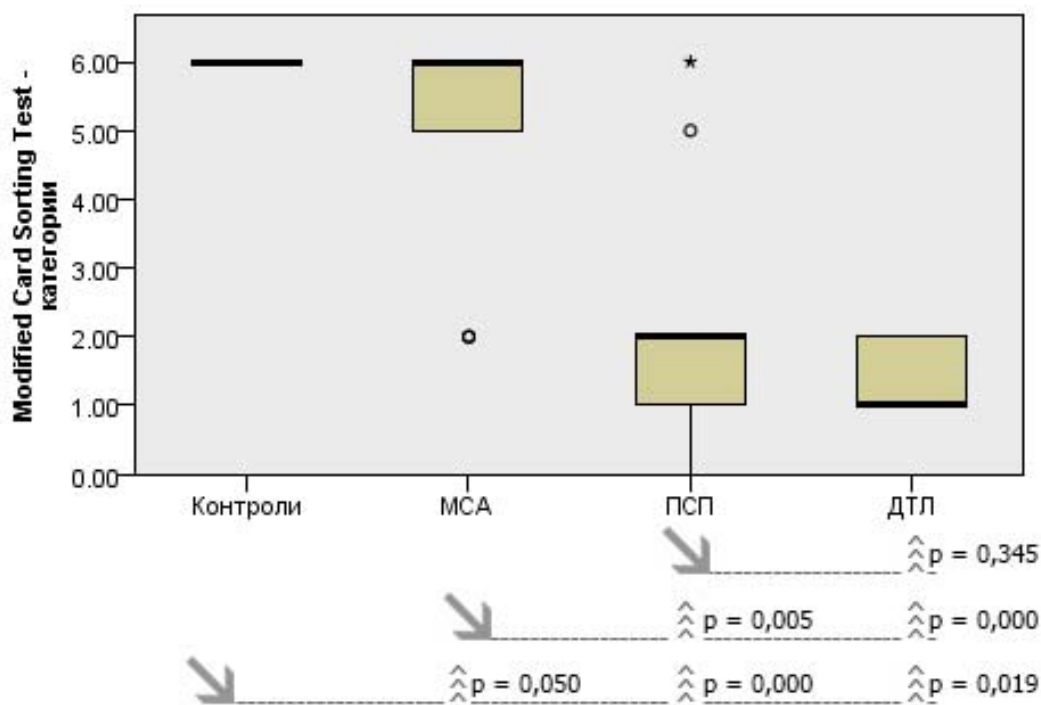
ПСП vs ДТЛ: 4,50 vs 3,94). Резултатите на пациентите с МСА са статистически значимо по-добри от тези на групите с ПСП ($p=0,001$, МСА vs ПСП: 7,56 vs 4,50) и ДТЛ ($p=0,000$, МСА vs ДТЛ: 7,56 vs 3,94) (фигура 72).



Фигура 72. Сравнителен анализ на резултатите от теста за фонемна вербална флуентност при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

9 от 15 (60%) пациента с ПСП и 13 от 19 (68,4%) пациента с ДТЛ се справиха с теста MCST. Доказа се статистически значима разлика между четирите групи при сравнение на данните от теста за оценка способността за изработване и промяна на стратегии и решаване на задачи (Крускал-Уолис; $p=0,000$). Сравнението с контролната група установи статистически значимо по-малък брой постигнати категории при всички

групи пациенти като най-изразени са нарушенията при групата с ДТЛ ($p=0,019$, ДТЛ vs контроли: 1,33 vs 6,00), последвани от ПСП ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 2,22 vs 6,00) и МСА ($p=0,050$, МСА vs контроли: 4,92 vs 6,00). Липсва статистически значима разлика в данните между групите с ПСП и ДТЛ ($p=0,345$, ПСП vs ДТЛ: 2,22 vs 1,33), но резултатите на всяка от тези две групи са значимо по-ниски от тези на пациентите с МСА ($p=0,005$, МСА vs ПСП: 4,92 vs 2,22), ($p=0,000$, МСА vs ДТЛ: 4,92 vs 1,33) (фигура 73).



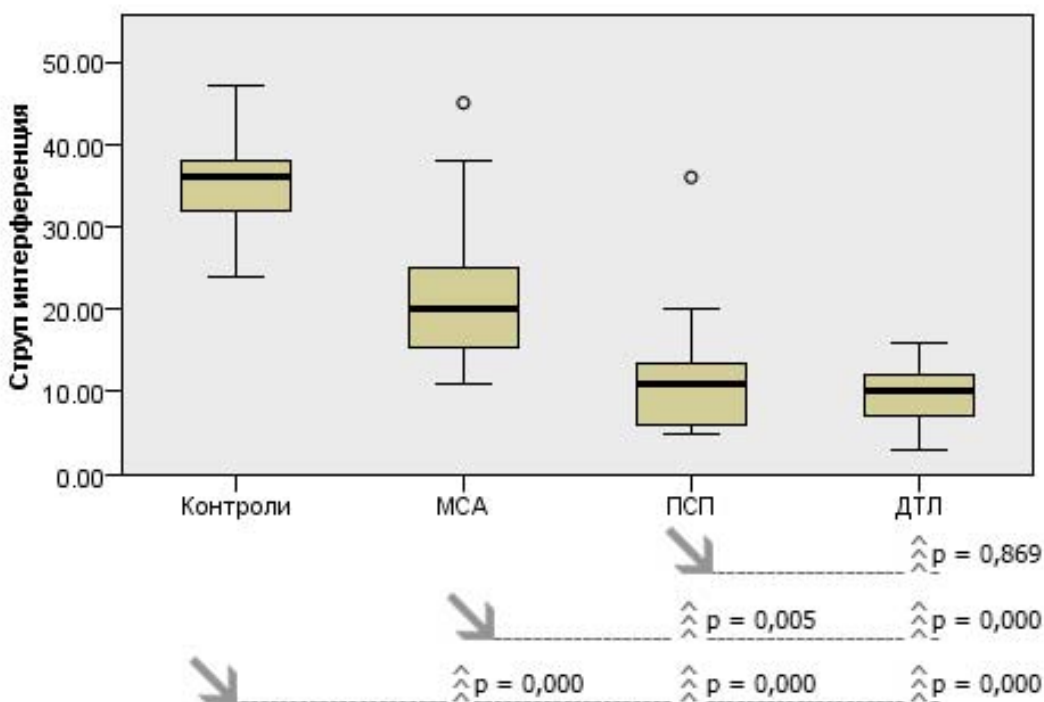
Фигура 73. Сравнителен анализ на резултатите от MCST – брой категории при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

При сравняване на данните от теста Струп- думи, Струп-цветове, Струп-интерференция с теста one way ANOVA се доказва статистически значима разлика между

четирите групи ($p=0,000$). Беше отчетен намален брой прочетени думи за 45 сек при пациентите с МСА ($p=0,000$; 62,18 vs 81,92), ПСП ($p=0,000$; 56,00 vs 81,92) и ДТЛ ($p=0,000$; 53,50 vs 81,92) в сравнение с контролите. Не се установи статистически значима разлика в резултатите на пациентите с МСА, ПСП и ДТЛ ($p>0,05$).

Беше установена статистически значима разлика в броя прочетени цветове за 45 секунди при сравнение на резултатите на четирите групи (One-Way ANOVA, $p=0,000$). Отчете се намален брой прочетени цветове за 45 сек при всички групи пациенти в сравнение с контролите - МСА ($p=0,000$; МСА vs контроли: 47,87 vs 63,50), ПСП ($p=0,000$; ПСП vs контроли: 38,36 vs 63,50) и ДТЛ ($p=0,000$; ДТЛ vs контроли: 30,42 vs 63,50). Нарушенията при групите ПСП и ДТЛ са съпоставими по тежест ($p=0,080$; ПСП vs ДТЛ: 38,36 vs 30,48) и са значително по-изразени в сравнение с тези при МСА ($p=0,020$; ПСП vs МСА: 38,36 vs 47,87) ($p=0,000$; ДТЛ vs МСА: 30,42 vs 47,87).

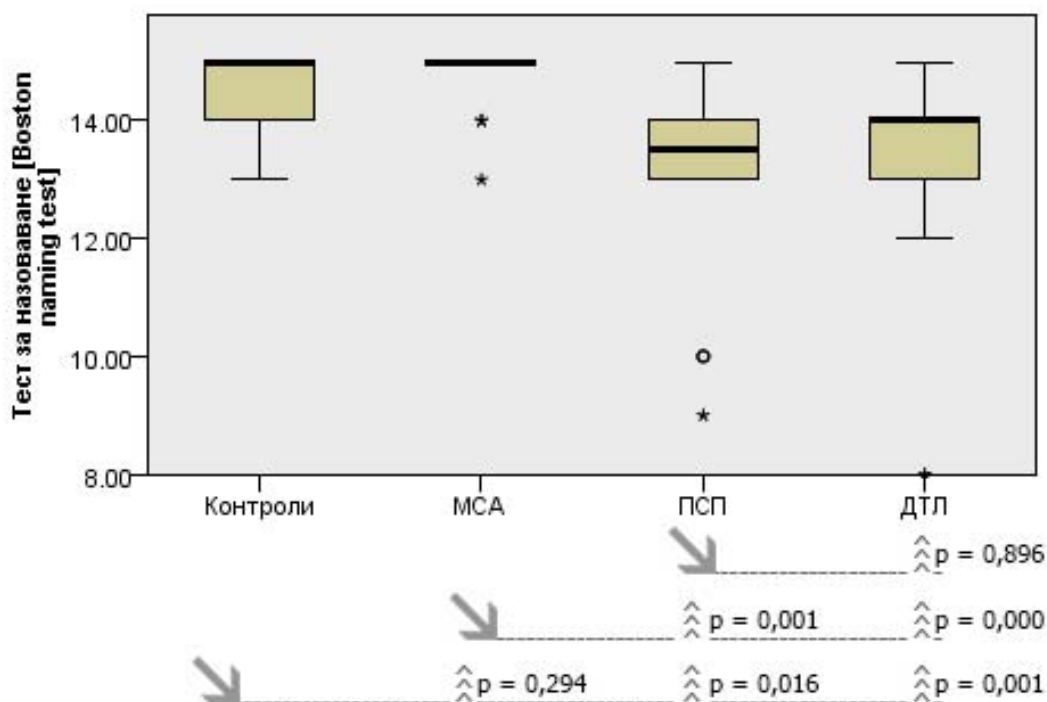
Сравнението на данните от теста Струп- интерференция показва нарушение в инхибицията при пациентите с МСА ($p=0,000$; МСА vs контроли: 22,50 vs 36,00), ПСП ($p=0,000$; ПСП vs контроли: 12,18 vs 36,00) и ДТЛ ($p=0,000$; ДТЛ vs контроли: 9,85 vs 36,00) в сравнение с контролите. Отчита се статистически значима разлика между групите на МСА и ПСП ($p=0,005$, МСА vs ПСП: 22,50 vs 12,18) и МСА и ДТЛ ($p=0,000$, МСА vs ДТЛ: 22,50 vs 9,85), докато нарушенията при пациентите с ПСП и ДТЛ са съпоставими по тежест ($p=0,869$, ПСП vs ДТЛ: 12,18 vs 9,85) (фигура 74).



Фигура 74. Сравнителен анализ на резултатите от теста Струп - интерференция при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

4.4.5 Сравнителен анализ на езикови функции при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

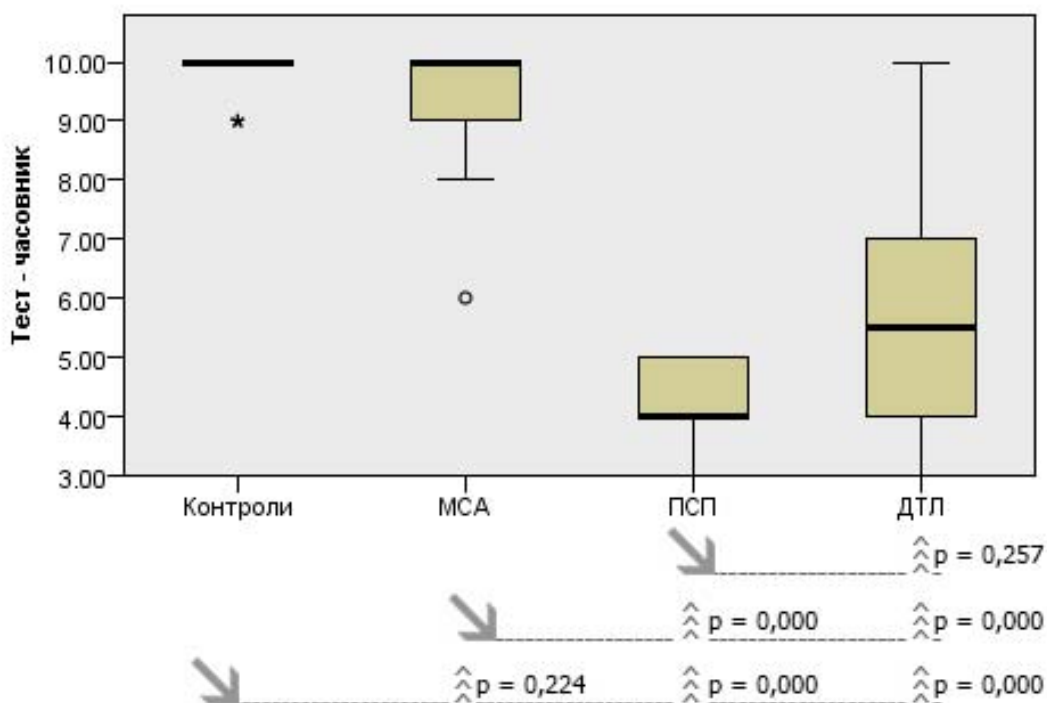
При сравняване на постиженията на четирите групи на теста за назоваване (BNT), се доказва статистически значима разлика между тях ($p=0,000$). Последващите две по две сравнения отчетоха липса на значима разлика между МСА и контролите ($p=0,294$, МСА vs контроли: 14,75 vs 14,50), както и между ПСП и ДТЛ ($p=0,896$, ПСП vs ДТЛ: 13,00 vs 13,16). При сравнение както с контролите, така и с групата на МСА, пациентите с ПСП и ДТЛ демонстрираха нарушение в назоваването ($p<0,05$) (фигура 75).



Фигура 75. Сравнителен анализ на резултатите от теста за назоваване при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

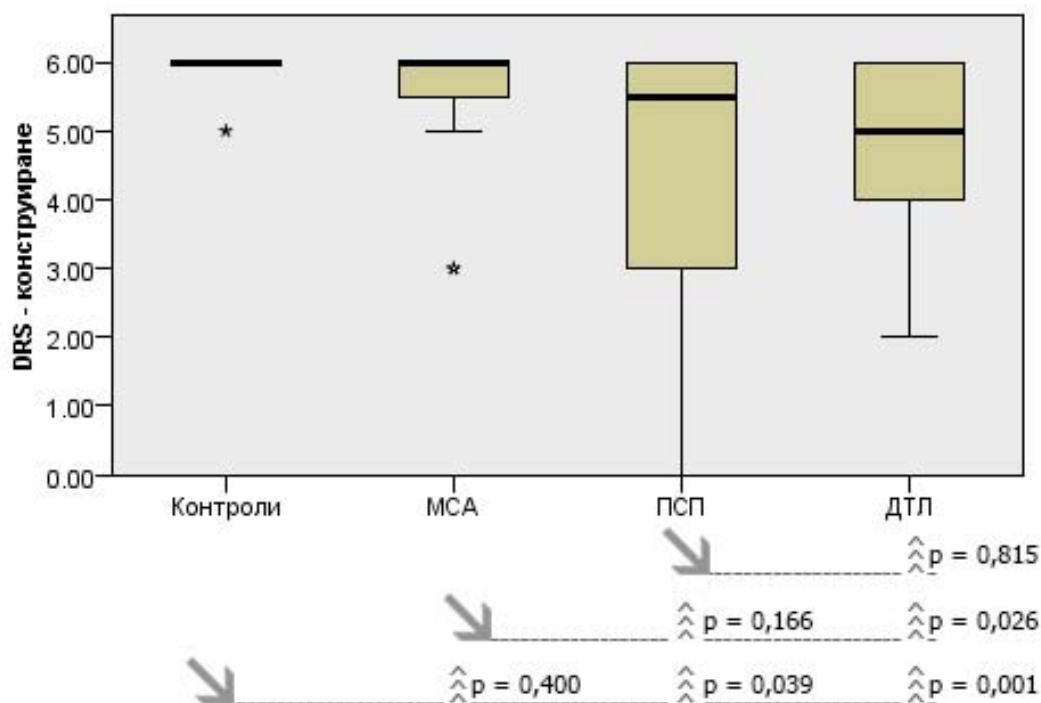
4.4.6 Сравнителен анализ на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

Анализът на резултатите от теста- часовник показва наличие на статистически значима разлика между групите (Крускал-Уолис, $p=0,000$). Сравнението с контролната група отчете нарушение при пациентите с ПСП ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 4,20 vs 9,37) и ДТЛ ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 5,55 vs 9,37), като разликите между тях не са статистически значими ($p=0,257$, ПСП vs ДТЛ: 4,20 vs 5,55). Резултатите на пациентите с МСА са сравними с тези на контролите ($p=0,224$, МСА vs контроли: 9,25 vs 9,37) (фигура 76).



Фигура 76. Сравнителен анализ на резултатите от теста-часовник при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Налице е и статистически значима разлика между четирите групи по отношение на субтеста за конструиране на DRS-2 ($p=0,001$). Не се установи отклонение от нормата при пациентите с МСА ($p=0,400$, МСА vs контроли: 5,50 vs 5,92), за разлика от пациентите с ПСП ($p=0,039$, ПСП vs контроли: 4,28 vs 5,92) и ДТЛ ($p=0,001$, ДТЛ vs контроли: 4,57 vs 5,92), при които установените нарушения са съпоставими по тежест ($p=0,815$, ПСП vs ДТЛ: 4,28 vs 4,57) (фигура 77).

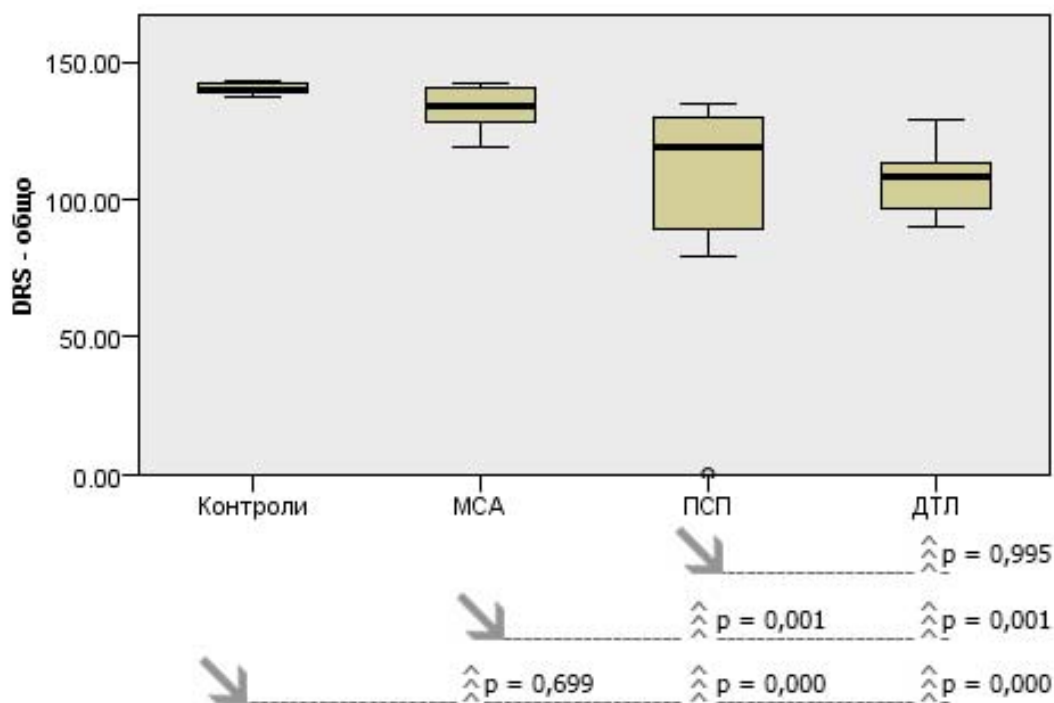


Фигура 77. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста конструиране на DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

4.4.7 Сравнителен анализ на профила на когнитивните нарушения, оценен с DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

При сравняване на данните общия резултат на теста DRS с ANOVA се доказва статистически значима разлика между четирите групи ($p=0,000$). Резултите на групите с ПСП и ДТЛ са статистически значимо по-ниски от тези на пациентите с МСА ($p=0,001$, ПСП vs МСА: 105,06 vs 133,00) ($p=0,001$, ДТЛ vs МСА: 106,63 vs 133,00), които пък от своя страна са съпоставими с тези на контролите ($p=0,699$, МСА vs контроли: 133,00 vs

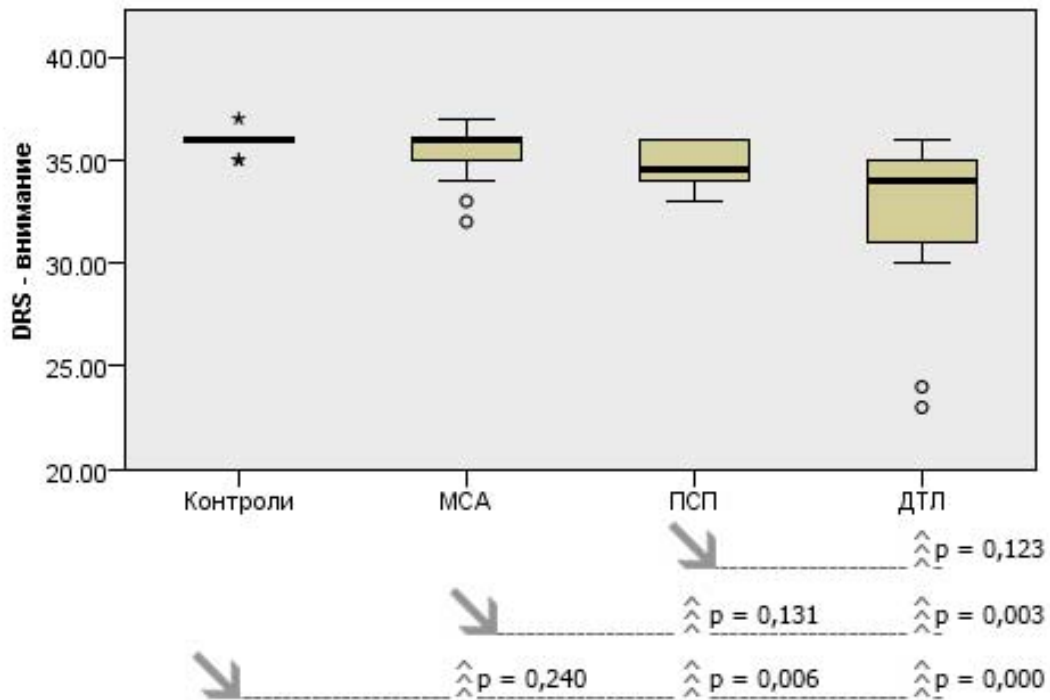
140,35). Не се установява статистически значима разлика в степента на нарушенията между групите на ПСП и ДТЛ ($p=0,995$, ПСП vs ДТЛ: 105,06 vs 106,63) (фигура 78).



Фигура 78. Сравнителен анализ на общия резултат от теста DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

При сравняване на данните на четирите групи по отношение на субтеста за внимание се доказва статистически значима разлика между тях (Крускал-Уолис, $p=0,000$). Сравнението с контролната група установи нарушение на вниманието при пациентите с ПСП ($p=0,006$, ПСП vs контроли: 34,50 vs 35,93) и ДТЛ ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 32,52 vs 35,93), но не и при пациентите с МСА ($p=0,240$, МСА vs контроли: 35,31 vs 35,92). Не се наблюдава статистически значима разлика в резултатите на пациентите с ПСП и ДТЛ

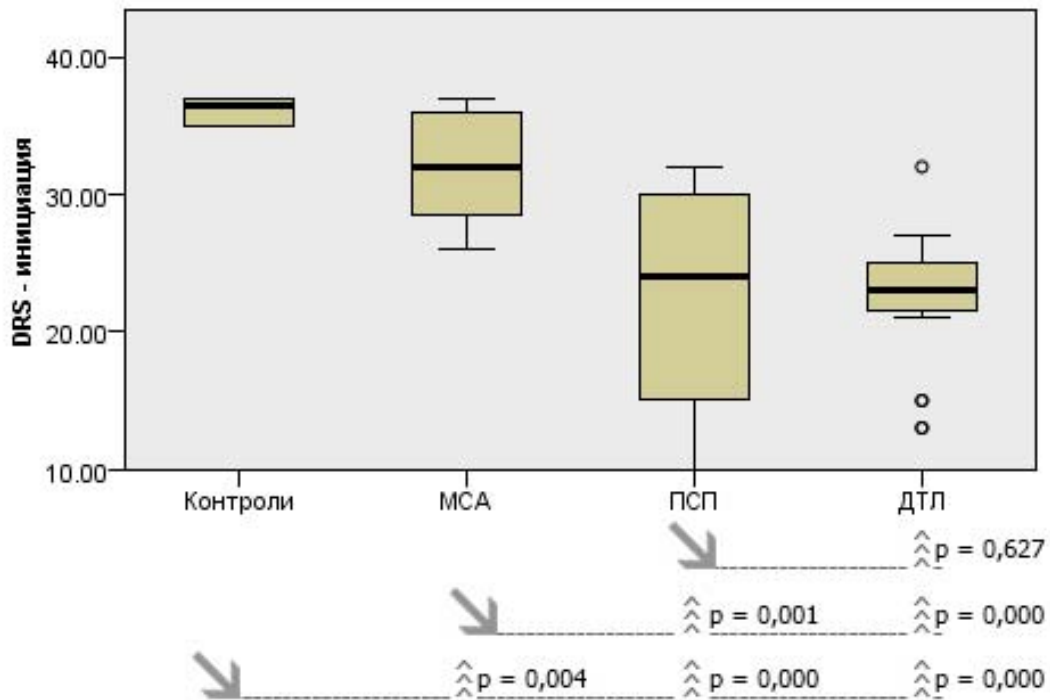
($p=0,123$, ПСП vs ДТЛ: 34,50 vs 32,50) и тези с МСА и ПСП ($p=0,131$, МСА vs ПСП: 35,31 vs 34,50) (фигура 79).



Фигура 79. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста внимание на DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

При междугруповия анализ на резултатите от субтеста за инициация на DRS се отчоха значително по ниски постижения при трите групи пациенти в сравнение с контролите, съответно ($p=0,004$, МСА vs контроли: 31,93 vs 36,12) ($p=0,000$, ПСП vs контроли: 22,85 vs 36,12), ($p=0,000$, ДТЛ vs контроли: 22,21 vs 36,12). Нарушенията в инициацията при групите с ПСП и ДТЛ бяха степенно съпоставими помежду си ($p=0,627$, ПСП vs ДТЛ: 22,85 vs 22,21), но значимо по-изразени в сравнение с нарушенията,

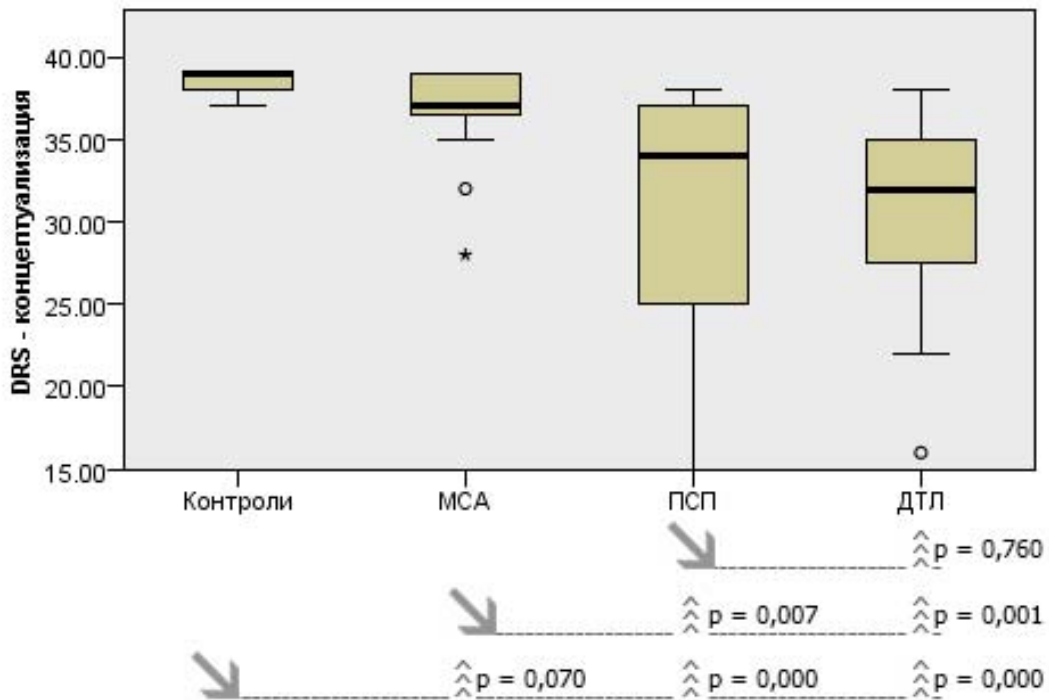
установени в групата с МСА ($p=0,001$, ПСП vs МСА: 22,85 vs 31,93) ($p=0,001$, ДТЛ vs МСА: 22,21 vs 31,93) (фигура 80).



Фигура 80. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста инициация на DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Сравнението на данните между четирите групи по отношение на субтеста за концептуализация на DRS установи статистически значима разлика между тях (Крускал-Уолис, $p=0,000$). Последващите две по две сравнения с теста на Ман-Уитни отчетоха липса на значима разлика между МСА и контролите ($p=0,070$, МСА vs контроли: 36,68 vs 38,42) и между ПСП и ДТЛ ($p=0,760$, ПСП vs ДТЛ: 31,00 vs 30,78). При сравнение както с

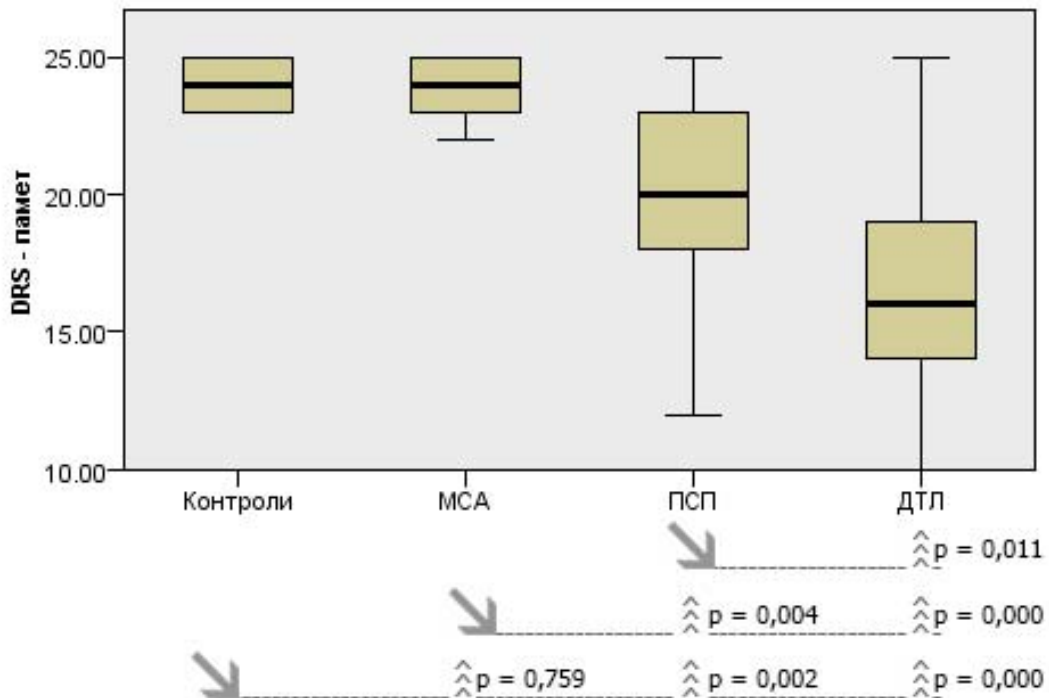
контролите, така и с групата на МСА, пациентите с ПСП и ДТЛ демонстрираха статистически значимо по-ниски резултати ($p < 0,05$) (фигура 81).



Фигура 81. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста концептуализация на DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Анализът на данните от субтеста за памет на DRS показва наличие на статистически значима разлика между четирите групи (Крускал-Уолис, $p = 0,000$). Последващите междугрупови сравнения с теста на Ман-Уитни отчетоха наличие на паметови нарушения при пациентите с ПСП и ДТЛ в сравнение с контролите ($p = 0,002$, ПСП vs контроли: 19,92 vs 23,85), ($p = 0,000$, ДТЛ vs контроли: 16,53 vs 23,85), но не и при тези с МСА ($p = 0,759$, МСА vs контроли: 23,56 vs 23,85). Паметовите нарушения при ДТЛ са по-силно изразени

отколкото тези при ПСП ($p=0,011$, ПСП vs ДТЛ: 19,92 vs 16,53). Отчита се статистически значима разлика между групите с МСА и ПСП ($p=0,004$, МСА vs ПСП: 23,56 vs 19,92) и тези на МСА и ДТЛ ($p=0,000$, МСА vs ДТЛ: 23,56 vs 16,53) (фигура 82).



Фигура 82. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста памет на DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

4.4.8 Обсъждане

По отношение на общия когнитивен статус най-тежки нарушения се установяват при ДТЛ, където деменцията е задължителен симптом, следвани от ПСП при която дисекзективният синдром може да е изразен до степен на деменция, и МСА при която деменцията е изключващ диагнозата симптом. Това най-вероятно е отражение на

рапространението на патологичния субстрат- докато при МСА и ПСП са засегнати основно подкорови структури, при ДТЛ е налице и дифузна корова атрофия. Оценката на общия когнитивен статус със скалата DRS и приложението на cut-off скор позволява разграничаването на дементни от недементни пациенти. В настоящето проучване при използването на широкоразпространения cut off скор от 123т, най-общо групите с ПСП и ДТЛ функционират в диапазона на дементен синдром за разлика от групата с МСА. Същото важи и при прилагане на често използвания cut-off скор от 24т на теста MMSE. По отношение на засягането на отделните когнитивни сфери трябва да отбележим, че се наблюдава добра корелация между резултатите на отделните подскали на DRS с нарушения в по-подробни тестове тяхното изследване, т.е. тестът DRS представлява добро отражение на когнитивния профил при изследваните 3 групи и би могла да се използва за тяхното диференциране. Докато пациентите с МСА демонстрират единствено нарушение в подскалата за оценка на екзекутивни функции- DRS инициация, групите с ПСП и ДТЛ показват съпоставими по тежест нарушения в 4 от петте подскали, като се различават единствено по тежестта на нарушенията в подскалата за памет, където болните с ДТЛ имат по-изразен дефицит. Тези резултати са в потвърждение на литературните данни и се считат като отражение на по-изразената хипокампадна атрофия при ДТЛ в сравнение с ПСП, която от своя страна добре корелира с подскалата за памет на DRS [Aarsland и съавт., 2003; Cordato и съавт., 2000; Fama и съавт., 1997]. В такъв случай липсата на значими нарушения на тази подскала при МСА би трябвало да определя и липса на паметов дефицит от амнестичен тип при това заболяване. Това се потвърждава от теста за изследване на епизодична памет FCSRT, където пациентите с МСА демонстрират единствено дефицит в извличането на информация, който се преодолява напълно с

приомите на семантично подпомагане и разпознаване. От друга страна наличието на по-изразени нарушения в подskalата за памет на DRS при пациентите с ПСП и ДТЛ предполага и наличие на нарушения от амнестичен тип при тези заболявания. Въпреки че при използването на FCSRT при двете заболявания се установяват основно нарушения, вторични на съпътстващ дисекзекутивен синдром, се наблюдават и някои амнестични белези. Така например въпреки отличното семантично подпомагане, при ПСП се регистрира и леко изразено нарушение в разпознаването, както и наличие на интрузии. При ДТЛ семантичното подпомагане е по-малко ефективно и са налице повече интрузии при самостоятелното припомняне в сравнение с ПСП. Очакваме тенденцията към добавяне на амнестичен тип нарушения при ДТЛ да се засили в случай на изследване на пациенти с добавена патология по типа на БА. В обобщение може да се каже, че при трите заболявания основният паметов дефицит е вторичен с известно добавяне на леки амнестични нарушения при ПСП и особено ДТЛ със съпътстваща Алцхаймеров тип патология като отражение на по-изразено хипокампадно засягане.

По отношение на засягането на ексекутивните функции се очертават следните тенденции. Тежък дисекзекутивен синдром се отчита при пациентите с ПСП, които демонстрират изразен дефицит при всички използвани тестове с наличен ефект на пода за тестовите TMT-A, TMT-B и MCST. Това би могло да се обясни с изразената психоморна забавеност, тежките нарушения във формирането на концепции, както и тенденцията към персеверации водещи до нарушено превключване при тези пациенти. Не без известна изненада установяваме, че дисекзекутивният синдром при ДТЛ е съпоставим по тежест с този при ПСП. Това се изразява с липсата на статистически значима разлика между двете групи при повечето тестове за ексекутивни функции, с изключение на дори лошите

результати на болните с ДТЛ в сравнение с ПСП на теста ТМТ-А и В. За тях се знае, че освен способността за формиране на концепции, оценяват и зрително-пространствените способности и разпределено внимание, като тези резултати биха могли да се дължат на по-тежкото засягане на тези функции при ДТЛ. В случая тестът ТМТ би могъл да е от помощ при диференцирането на ПСП от ДТЛ. Поради потенциалната си практическа приложимост си заслужава да се коментира и тезата, че по-малко от 7 генерирани думи с определена начална буква за минута биха могли да разграничат ПСП от други заболявания, протичащи с паркинсонизъм. Въпреки, че мнозинството от пациенти с МСА генерираха повече от 7 думи на този тест, всички пациенти с ДТЛ постигнаха резултат под 7, т.е. не биха могли да се разграничат пациентите с ПСП от тези с ДТЛ на базата на тази гранична стойност.

По отношение на зрително-пространствените нарушения, настоящето проучване установява липса на такива при МСА. Въпреки потенциалната различна генеза на зрително-пространствените нарушения при ПСП и ДТЛ- съответно подкорова и корова с използваните тестове не установяваме разлика в тежестта им.

Абсолютно същата констелация е вярна и за нарушенията в назоваването.

В обобщение профилът на когнитивните нарушения при МСА се характеризира със съхранен общ когнитивен статус и леки нарушения в екзекутивните функции, водещи до дискретен вторичен паметов дефицит. Липсват зрително-пространствени и езикови нарушения. По изразени когнитивни нарушения биха могли да настъпят късно в хода на заболяването. При пациентите с ПСП от друга страна когнитивните нарушения са ранни като често се установява функциониране в диапазона на лек дементен синдром. Това се дължи основно на наличието на тежък дисекзекутивен синдром с изразени нарушения във

формирането на концепции и решаването на задачи, подчертаната тенденция към персеверации. Паметовият дефицит при ПСП е основно вторичен на ексекутивните нарушения, въпреки наличието на някои амнестични белези. Налице са и леки нарушения в зрително-пространствените функции и назоваването. Характерна е изразена брадипсихия и често апатия. Когнитивните нарушения при ДТЛ са задължително изявиени до степен на деменция. Характерни са изразени флукутации на вниманието, което може да доведе до непостоянни резултати на невропсихологичните тестове при повторно приложение. Профилът на когнитивни нарушения се характеризира с тежък дисекзекутивен синдром, флукутации на вниманието, ранни нарушения в зрително-пространствените способности, дължащи се на засягане на задните корови отделитемпоро-парието-окципитално. Паметовите нарушения са предимно вторични при чистата форма, като наслагването на Алцхаймеров тип патология определя и по-голяма застъпеност на амнестични белези. Не са изключени и други прояви на корово засягане като афазия и апраксия. Зрителните халюцинации са основен и характерен симптом.

4.5 Когнитивни нарушения при клиничен случай на кортикобазален синдром

Както вече беше подчертано в литературния обзор поставянето на клинична диагноза кортикобазална дегенерация (КБД) приживе на практика е невъзможно, като този термин се запазва за патологично потвърдените случаи. За клиничната практика остава да се задоволи с описателния термин- кортикобазален синдром, който освен че представлява най-честият от няколко фенотипа на КБД, може да е клинична изява на още няколко нозологии като ПСП, ФТД, БА. С други думи КБС е клиничен фенотип, който е неспецифичен за конкретно заболяване, а всъщност може да е изява на различните таупатии. Това обуславя и безпомощността на множеството клинични диагностични критерии за КБД и острата нужда от биомаркери за диференцирането на тези състояния приживе. Нуждата от патологична верификация на диагнозата, рядкостта на заболяването, разнообразните фенотипи неизменно предопределят и липсата на достатъчно качествени изследвания на когнитивните нарушения при КБД в световен мащаб. От друга страна има данни, че сама по себе си невропсихологията няма съществен самостоятелен принос в диференцирането на КБД от честата в ДД план ПСП [Vanvoorst и съавт., 2008]. Тежестта, видът и честотата на докладваните в литературата когнитивни нарушения при КБД са силно вариабилни. Когнитивните нарушения по литературни данни са изявени в широки граници – от дискретен фронтален дисекзекутивен синдром до разгърнатата картина на деменция и афазия [Вак и съавт., 2008; Трайков и съавт., 2006]. Широко вариабилни резултати получихме и при нашите 4 пациента с КБС, което обезмисля провеждането на статистически анализ в тази група. По-уместно е описание на отделен клиничен случай.

4.5.1. Клиничен случай на кортикобазален синдром

Жена (К.Д.) на 66 години, със средно образование. Оплаквания с неусетно начало и прогресиращ характер с около 2 годишна давност. Първоначално започнала да не може да контролира лявата си ръка, която „станала безучастна“, спряла да се облича сама, защото „лявата ръка пречи.“ Забавили се движенията и походката. По същото време се появили и поведенчески нарушения- апатия, безинициативност, безкритичност, конфликтност, хиперфагия. Близките споделят за появата на паметови нарушения със затруднения при изпълнението на ежедневни дейности с давност 1 година. По отношение на придружаващите заболявания, пациентката съобщава за артериална хипертония с добър медикаментозен контрол. Фамилно обременена е с леля с деменция. Пациентката е на терапия с мемантин, ципралекс и антихипертензива. Соматичният статус е без особености с изключение на наличен лек обезитет. От неврологичния статус се установява наличие на асиметричен екстрапирамиден синдром - умерено ригидно повишен мускулен тонус вляво, брадикинезия, статичен и постурален тремор (Л>Д), ограничени физиологични синкинезии (Л>Д), тенденция за дистонична поза на лява ръка. Налице е феномен на чуждия крайник в лява ръка, псевдобулбарен синдром с положителни аксиални феномени и лек дементен синдром (MMSE=24) със съпътстващи психиатрични нарушения. Резултатите от проведените параклинични изследвания са нормални, включително TSH, вит. B12 и фолат, серумни изследвания за HIV и сифилис са отрицателни. Проведената МРТ на главен мозък е с данни за асиметрична корова атрофия предимно фронтопариетално вдясно. Налице е и умерена вътрешна хидроцефалия от неоклузивен тип с асиметрична дилатация на десен латерален вентрикул. Психиатричната консултация обективизира наличието на тревожно- депресивен синдром. От проведеното

ЕЕГ се установява забавена за възрастта основна активност (6-7 Hz), без епилептиформени прояви. Доплеровата сонография на екстра- и интракраниални съдове не установява хемодинамично значими стенози.

Когнитивните функции при пациентката бяха изследвани с познатата батерия от невропсихологични тестове, като в допълнение се включиха тестове за изследване на праксис (проби за мануален праксис- за позиция на пръстите и дланите в пространството, проби за превключване, проби за идеомоторен и конструктивен праксис). Общият когнитивен статус е в диапазона на лек дементен синдром - MMSE=24/30, при нарушени ежедневни дейности. Това съответства на общия резултат на теста DRS е 106/144, като бяха отчетени нарушения във всички подскали (внимание - 28/37, инициация – 26/37, конструиране – 1/6, концептуализация – 31/39, памет – 19/25). При използването на FCSRT се отчита наличие на вторичен паметов дефицит с нарушение предимно в самостоятелното непосредствено и отдалечено припомняне при много добро семантично подпомагане и разпознаване (свободно припомняне – 14/48, общо припомняне – 42/48, отдалечено свободно припомняне – 5/16, отдалечено общо припомняне – 14/16, разпознаване – 15/16). Работната памет и вниманието също бяха нарушени, като пациентката успя да повтори последователност от 4 цифри в прав ред и само 2 в обратен ред. Налице е дисекзекутивна симптоматика с бедна вербална флуентност с по-изразен дефицит при фонемното генериране и прояви на персеверативни отговори в хода на изследването (брой назовани животни за 1 минута – 12, брой думи с буква „м“ за минута - 5). Нарушеният инхибиторен контрол се обективизира и при използването на теста на Струп, като пациентката не постигна нито един правилен отговор на Струп интерференция. При теста MCST, пациентката също демонстрира сериозен дефицит в концептуализацията

и способността за решаване на задачи. При теста ТМТ-А болната успя да изгради правилна концепция за свързването на числата, но не можа да го изпълни поради наличен синдром на зрително левостранно игнориране. На ВNT теста болната назова 10/15 думи, като трябва да се уточни, че не разпозна 4 от 5те неназовани картини, което би могло да се обясни с нарушеното зрително-пространствено възприятие. Не се установяват нарушения в генерирането на спонтанна реч, разбирането и повтарянето. При праксисните проби болната демонстрира изразена конструктивна и мануална апраксия, както и апраксия на обличането. По-засегнато беше копирането на безсмислени жестове отколкото на смислени такива. По отношение на зрително-пространствените способности и конструктивния праксис се отчита изразен дефицит, който при болната би могъл да се дължи на съчетанието на нарушения в зрителното възприятие и апраксия. (DRS конструиране- 1/6, тест часовник 5/10).

4.5.2 Обсъждане

Съчетанието от белези на асиметрично, латерализирано подкорово и корово засягане е типично за кортикобазален синдром. В описания случай наличието на прогресиращ асиметричен допа-резистентен паркинсонизъм, в съчетание с нарушени корови функции- апраксия, феномен на чуждия крайник, тежките зрително-пространствените нарушения със зрителен левостранен неглект, фронталния дисекзекутивен синдром, както и МРТ данните за асиметрична, предимно десностранна атрофия ни насочиха към диагнозата. Един от сравнително специфичните клинични белези на КБС наред с феномена на чуждия крайник и апраксията е асиметрията в клиничните прояви- двигателни и когнитивни. Характерна е разлика във фенотипната проява в зависимост от преобладаващата атрофия на лява или дясна хемисфера, основно

фронтно-париеталните отдели. Така например асиметричната атрофия на недоминантната хемисфера се изява със зрително-пространствени нарушения в комбинация най-често с апраксия и ригидност на ляв крайник, каквато констелация се наблюдава и в описания от нас случай. Предимното засягане на доминантната хемисфера води до съчетание на езикови нарушения, най-често по типа на първична прогресивна афазия с апраксия и ригидност на десен крайник. Данните за честотата, видът и тежестта на когнитивните нарушения при КБД са силно вариабилни. В когнитивен аспект и в зависимост от стадия, КБД би могла да се изяви в спектъра от лек дисекзекутивен синдром до рагърнат дементен синдром. Най-чести при КБД са когнитивните нарушения по типа на прогресивна афазия, фронтотемпорална деменция, прогресивна париетална атрофия, което корелира с по-изразената атрофия на фронтпариеталните отдели [Вак и съавт., 2008]. Относително съхранените хипокампи при КБС обуславят липсата на същински паметов дефицит. Евентуални паметови оплаквания от страна на пациентите се свързват с нарушени стратегии за извличане на информация, което се дължи на ексекутивна дисфункция. Дисекзекутивният синдром при КБС се свързва със засягане на дорзолатералната префронтална кора и нейните аферентни/еферентни връзки. Паметовите и ексекутивните нарушения не могат да спомогнат за разграничаването на КБС от други заболявания, протичащи със засягане на базалните ганглии. Малко по-специфично за КБД са когнитивните нарушения, които се смята, че се дължат на париетална дисфункция-изразени нарушения в зрително-пространствените способности понякога до степен на изява на синдрома на Балинт, както и честите прояви на акалкулия при тези пациенти. Интересно е да се отбележи, че при КБД с клинична изява на ФТД – заболяване, при което зрително-пространствените способности са относително съхранени, всъщност се

установяват прояви на зрително-пространствени нарушения, който факт би могъл да помогне в ДД план между двете заболявания [Soliveri и съавт., 1999; Mathuranath и съавт., 2000]. От друга страна наличието на изразени зрително-пространствени нарушения на фона на дементен синдром при КБС определя нуждата от диференциране с ДТЛ. Тук основна роля играе наличието на зрителни халюцинации, които са характерни при ДТЛ и не са докладвани при КБД [Litvan и съавт., 1998]. В случай на клинична изява на нефлуентна прогресивна афазия диференцирането между КБД и първична прогресивна афазия на практика е невъзможно, тъй като КБД може да се изяви като ППА [Graham и съавт., 2003b]. Наличието на апраксия и феномена на чуждия крайник са едни от отличителните симптоми при КБД, които се свързват с фронто-париетална увреда. Апраксията е най- често идеомоторна и конструктивна. По-тежки нарушения се отчитат при имитация на безсмислени жестове в сравнение със смислени такива. Обикновено е асиметрична и най-често обхваща горен крайник. По-рядко се наблюдава оробукална апраксия, която в тежките случаи може да се изяви с анатрия.

КБД е заболяване, което може да се прояви с изключително разнообразна клиника с преобладаване на двигателни или когнитивни прояви. Това прави диференциалната диагноза изключително широка и трудна, и в рамките на проследяване. Добре е да се прави разлика между КБС, което е клинична диагноза и КБД, която към момента е патологична.

Изводи

1. По отношение тежестта на когнитивния дефицит при сходна давност на заболяванията, пациентите с МСА са с най-леките нарушения в общия когнитивен статус, докато болните с ДТЛ са с най-изразените. Пациентите с ПСП заемат междинно положение спрямо МСА и ДТЛ. Пациентите с КБД демонстрират широка вариабилност по отношение на тежестта на когнитивния дефицит.

2. Профилът на когнитивните нарушения при МСА включва наличие на леко изразен дисекзекутивен синдром и нарушения в епизодичната памет, насочващи предимно към затруднения в извличането. Не се установяват значими зрително-пространствени и езикови нарушения. Най-съществено отклонение от нормата се отчитат за резултатите от тестовете за инициация, стратегическо търсене, когнитивна флексибилност и инхибиторен контрол, насочено и разпределено внимание и извличане на вече заучена информация. Този профил би могъл да се обясни с класическата хипотеза за стриато-фронтална деаферентация.

3. Профилът на когнитивните нарушения при ПСП включва предоминантно и тежко засягане на екзекутивните функции с изразени нарушения във формирането на концепции и решаването на задачи, подчертана тенденция към персеверации и нарушен инхибиторен контрол. Паметовият дефицит при ПСП предполага трудности предимно в достъпа до складиранията информация, а не в кодирането и консолидирането, характерен за хипокампаалните лезии. Налице са и леки нарушения в зрително-пространствените функции и назоваването. Характерна е изразена брадипсихия и често апатия. Така очертаният когнитивен профил включва съчетанието от тежък подкорков дефицит и лек корков такъв.

4. Когнитивните нарушения при ДТЛ са задължително тежко изявени до степен на деменция. Невропсихологичният им профил се характеризира с тежък дисекзекутивен синдром, флукутации на вниманието, ранни и изразени нарушения в зрително-пространствените способности, дължащи се на засягане на задните корови отдели- темпоро-парието-окципитално. Паметовите нарушения са предимно вторични при чистата форма, като наслагването на Алцхаймеров тип патология определя и по-голяма застъпеност на нарушения в кодирането. Зрителните халюцинации са основен симптом.

5. Тежестта на когнитивния дефицит при КБС е силно вариабилна. Съчетанието от белези на асиметрично, латерализирано подкорово и корово засягане е типично. Когнитивните нарушения включват сравнително характерните апраксия, феномен на чуждия крайник, изразени зрително-пространствени нарушения (при предимно засягане на дясна хемисфера до степен на левостранно игнориране), езикови нарушения (при преобладаващо засягане на лявата хемисфера), фронтален дисекзекутивен синдром.

6. Тестът DRS има потенциал да очертае отделните профили на когнитивни нарушения при атипичните Паркинсонови синдроми.

Приноси

Теоретични приноси

1. За първи път се представят данни за дисоциация в нарушенията на някои от процесите на вниманието и езекутивния контрол, като например изработване на стратегии, едновременно обработка на различен тип информация, гъвкаво превключване между различни видове стимули и инхибирането на неадекватни стимули.

2. За първи път се представят подробни данни за характеристиката на когнитивния дефицит при паркинсон плюс синдромите, които показват значими разлики с описания в литературата профил на болни с предимно челни лезии.

Методични приноси

1. За пръв път са изследвани спецификите на когнитивните нарушения при 3 групи редки заболявания - МСА, ПСП и ДТЛ чрез изключително подробна батерия от невропсихологични тестове.

2. За пръв път са обхванати пациенти в ранен стадий на заболявания с бързопрогресиращ ход, което осигурява установяването на невропсихологичен профил, който се дължи на спецификите на отделните заболявания.

3. Профилите на когнитивни нарушения при МСА, ПСП и ДТЛ са съчетани с поведенческите и неврологични отклонения с цел подпомагане на трудната диференциална диагноза както помежду им така и с болестта на Паркинсон.

4. Подробният анализ на всички тестове дава възможност да се предложи тестът DRS като подходящо пособие за оценка на отделните профили на когнитивни нарушения при атипичните паркинсонови синдроми.

Литература

1. Петрова М, Райчева М, Желев Я, Мехрабиан Ш, Петрова И, Крушков Х, Еленков Ч, Трайков Л. Невропсихологично проучване при пациенти в ранния стадий на Паркинсонова деменция и деменция с телца на Леви. Българска Неврология, 2008, 8, 3, 112-114.
2. Петрова М., Трайков Л., Райчева М., Григорова О., Черникова С, Желев Я., Мехрабиан Ш. Когнитивни нарушения при случай с прогресивна супрануклеарна парализа. Българска Неврология, 2006, 6, 2, 98-101.
3. Петрова М., Трайков Л., Райчева М., Мехрабиан Ш., Желев Я., Масларов Д. Особенности на когнитивния профил при Мултисистемна атрофия. Българска Неврология, 2007, 7, 1, 33-36.
4. Рашева М. Висши корови синдроми. В: Неврология. Под ред. на Миланов И, Янчева С. Медицина и физкултура, София, 2007.
5. Райчев РИ. Някои клинични и патологични аспекти на речевите нарушения при болни с афазия и дизартрия от съдов произход. В: Дисертация, София, 1972;
6. Трайков Л. Невропсихологични проучвания и техният принос към диагностиката на болестта на Алцхаймер. В: Ранна диагноза на деменция при дегенеративни заболявания. Под ред. Трайков Л, София, 2012; 32-52.
7. Трайков Л, Петрова М, Райчева М, Мехрабиан Ш. Когнитивни нарушения при кортикобазална дегенерация. Българска Неврология, 2006, 6, 3, 149-152.
8. Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia

with Lewy bodies: Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2003; 74, 1215–1220.

9. Aarsland D1, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK, Burn D, Ballard CG.. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(5):633–7.

10. Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, Lees AJ, Houlden H, ReveszT, Holton JL. Review: The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2012; 38, 4–24.

11. Ala, T. A., Hughes, L. F., Kyrouac, G. A., Ghobrial, M. W., & Elble, R. J. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001. 70(4), 483–488.

12. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1974;37(2):121-30.

13. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*.1986;9:357-81.

14. Antonini A, Benti R, De Notaris R, et al. 123I-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci* 2003;24:149-50.

15. Ash S, McMillan C, Gunawardena D, et al. Speech errors in progressive non-fluent aphasia. *Brain Lang*.2010; 113:13–20.

16. Auning E, Rongve A, Fladby T, Booij J, Hortobágyi T, Siepel FJ, Ballard C, Aarsland D. Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(3):202-8.

17. Bak TH, Caine D, Hearn VC, Hodges JR. Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:454-456.
18. Bak TH, Crawford LM, Hearn VC, Mathuranath PS, Hodges JR. Subcortical dementia revisited: Similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase*. 2005a. 11, 268–273.
19. Bak TH, Hodge JR. Corticobasal degeneration: clinical aspects. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol 89 (3rd series) Dementias*. 2008; Elsevier B.V.
20. Bak TH, Rogers TT, Crawford LM, et al. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005b;76:420-422
21. Balas M, Balash Y, Giladi N, Gurevich T. Cognition in multiple system atrophy: neuropsychological profile and interaction with mood. *J Neural Transm* 2010;117:369-375.
22. Ballard C, O'Brien J, Swann A, et al. One year follow-up of parkinsonism in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000; 11: 219–22.
23. Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 565–74.
24. Barsottini OG, Felício AC, Aquino CC, Pedroso JL. Progressive supranuclear palsy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):938-46.
25. Benrud-Larson LM, Sandroni P, Schrag A, Low PA. Depressive symptoms and life satisfaction in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005;20:951-957.
26. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain J Neurol* 2009;132:156-171.

27. Blin J, Baron JC, Dubois B, Pillon B, Cambon H, Cambier J, et al. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy. Brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. *Archives of Neurology*. 1990; 47: 747–752.
28. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 300–03.
29. Boeve B. Corticobasal degeneration: the syndrome and the disease. In: Litvan I, ed. *Atypical Parkinsonian Disorders: Clinical and Research Aspects*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005: 309–334.
30. Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, Ahlskog JE, Graff-Radford N, Caselli RJ, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 1999;53(4):795–800.
31. Boeve B, Silber M, Ferman T, Lucas J, Parisi J. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16: 622–30.
32. Bohnen NI, Frey KA. The role of positron emission tomography imaging in movement disorders. [Review]. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:791–803.
33. Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanco, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology*. 2006; 253(2), 242–247.
34. Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2006;63:81-86.

35. Braune S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 2001; 11: 351–55.
36. Brenneis C, Egger K, Scherfler C, et al. Progression of brain atrophy in multiple system atrophy. A longitudinal VBM study. *J Neurol* 2007;254:191-196.
37. Brooks DJ. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med* 2010;51:596–609.
38. Brown GG, Rahill AA, Gorell JM, McDonald C, Brown SJ, Sillanpaa M, Shults C. Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1999;12(4):180-8.
39. Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, Bak T, Uttner I, Dubois B et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2010;133(8):2382-93.
40. Brücke T, Wenger S, Asenbaum S. Dopamine D2 receptor imaging and measurement with SPECT. *Adv Neurol* 1993; 60: 494–500.
41. Burk K, Daum I, Rub U. Cognitive function in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Mov Disord* 2006;21:772-776.
42. Burn D, Sawle G, Brooks D. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278–84.
43. Burrell JR, Hodges JR, Rowe JB. Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: a review. *Mov Disord.* 2014;29(5):684-93.
44. Burrell JR, Hornberger M, Villemagne VL, et al. Clinical profile of PiB-positive corticobasal syndrome. *PLoS One* 2013;8:e61025.

45. Calderon J, Perry R J, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2001. 70(2): 157–164.
46. Chang CC, Chang YY, Chang WN, et al. Cognitive deficits in multiple system atrophy correlate with frontal atrophy and disease duration. *Eur J Neurol* 2009;16:1144-1150.
47. Chen SH, Desmond JE. Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*. 2005;43(9):1227-37.
48. Collerton D, Burn D, McKeith I et al. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr CognDisord*. 2003; 16:229-37.
49. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol* 2010; 257:5-14.
50. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998;55(7):994-1000.
51. Cordato NJ, Halliday GM, Caine D, Morris JG. Comparison of motor, cognitive, and behavioral features in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(5):632-8.
52. Cordato NJ, Halliday GM, Harding AJ, et al. Regional brain atrophy in progressive supranuclear palsy and Lewy body disease. *Ann Neurol* 2000;47:718–28.
53. Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., & Tovee, M. J. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease,

Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004. 19(4): 371–377.

54. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Alberici A, Calabria M, Agosti C. Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*. 2006; 20: 558–565.

55. Daniel SE, de Bruin VM, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain J Neurol* 1995;118:759-770.

56. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Degreef JF, Destee A. Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:205-211.

57. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005;62:1265-1269.

58. Esmonde T, Giles E, Xuereb J, Hodges J. Progressive supranuclear palsy presenting with dynamic aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 60(4):403-10.

59. Fama R, Sullivan EV, Shear P, et al. Selective cortical and hippocampal volume correlates of Mattis Dementia Rating Scale in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1997;54:719–28.

60. Felicio AC, Shih MC, Godeiro-Junior C, et al. Molecular imaging studies in Parkinson disease: reducing diagnostic uncertainty. *Neurologist* 2009; 15:6-16.

61. Ferman T, Boeve B, Silber M, Lin S, Fredrickson P. Is fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies attributable to an underlying sleep disorder? *Sleep* 2001; 24: A374.

62. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. DLB fluctuations : Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004;62;181.
63. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Graff-Radford NR, Lucas JA, Knopman DS, et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*. 2006. 20(4), 623–636.
64. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
65. Forman MS, Zhukareva V, Bergeron C, et al. Signature tau neuropathology in gray and white matter of corticobasal degeneration. *Am J Pathol*. 2002;160:2045–2053.
66. Galasko D, Salmon DP. The Alzheimer–Parkinson disease connection. In: Clark CM, Trojanowski JQ. *Neurodegenerative dementias*. New York: McGraw–Hill, 2000; 229–40.
67. Gerstenecker A, Mast B, Duff K, et al. Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Arch Clin Neuropsychol* 2013;28:104-113.
68. Ghika J. Mood and behavior disorders of the basal ganglia. In: J Bogousslavsky, JL Cummings (Eds.), *Behavior and mood disorders in focal brain lesions*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 122-200.
69. Gilman S, Koeppe RA, Junck L, Klun KJ, Lohman M, St.Laurent RT. Patterns of cerebral glucose metabolism detected with positron emission tomography differ in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1994;36: 166–75.
70. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1998; 8: 359–62.

71. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. 2008, *Neurology* 71:670-6.
72. Golden, C. Stroop color and word test. 1978; Illinois: Stoelting Company.
73. Grafman J, Litvan I, Gomez C, et al. Frontal lobe function in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 1990;47:553-558.
74. Grafman J, Litvan I, Stark M. Neuropsychological features of progressive supranuclear palsy. *Brain Cogn.* 1995; 28(3):311-20.
75. Graham NL, Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord.* 2003b;18(11):1224-1232.
76. Graham NL, Bak T, Patterson K, et al. Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurology* 2003a;61: 493-499.
77. Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology.* 1999. 53:1969–1974.
78. Grober E, Hall C, Lipton RB . Free and cued selective reminding distinguishes Alzheimer’s disease from vascular dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 944–946.
79. Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, Delis DC, Hansen LA, Masliah E, et al. A comparison of episodic memory deficits in neuropathologically-confirmed Dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2004; 10(5):689–697.
80. Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain.* 2002; 125(Pt 2):391–403.
81. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson’s disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-844.

82. Hodge JR. Arousal and attention. In: Hodge JR (Eds.), Cognitive assessment for clinicians. 2011a; Oxford University Press, Oxford, pp. 2-6.
83. Hodge JR. Executive abilities. In: Hodge JR (Eds.), Cognitive assessment for clinicians. 2011b; Oxford University Press, Oxford, pp. 23- 25.
84. Hodge JR. Disorders of praxis- the apraxias. In: Localised cognitive functions. In: Hodge JR (Eds.), Cognitive assessment for clinicians. 2011e; Oxford University Press, Oxford, pp. 76-78.
85. Hodge JR. Memory. In: Hodge JR (Eds.), Cognitive assessment for clinicians. 2011d; Oxford University Press, Oxford, pp. 7- 22.
86. Hodge JR. Social cognition, inhibitory control and emotion. In: Hodge JR (Eds.), Cognitive assessment for clinicians. 2011c; Oxford University Press, Oxford, pp. 25-26.
87. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*. 1991. 114(Pt 4), 1547–1558.
88. Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, et al. Cerebral atrophy in multiple system atrophy by MRI. *J Neurol Sci*. 2000;173:109-112.
89. Juby A, Tench S, Baker V The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *CMAJ*. 2002; 15;167(8):859-64.
90. Kaat, L. D., Boon, A. J., Kamphorst, W., Ravid, R., Duivenvoorden, H. J., & van Swieten, J. C. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2007; 69, 723–729.
91. Kanazawa M, Shimohata T, Toyoshima Y, et al. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2009;24:1312-1218.

92. Kao AW, Racine CA, Quitania LC, Kramer JH, Christine CW, Miller BL. Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23: 365-370.
93. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*, Boston, Veterans Administration Medical Centre, 1978.
94. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka H et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1390-6.
95. Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IR, et al. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology*. 1994;44: 2065-2072.
96. Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson W, et al. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000;55:1368-1375.
97. Kim HJ, Jeon BS, Kim YE, et al. Clinical and imaging characteristics of dementia in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:617-621.
98. Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, Nakashima K. Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy. *Eur J Neurol* 2009;16:589-594.
99. Kollensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, et al. Presentation, diagnosis and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010;25:2604-2612.
100. Konagaya M, Sakai M, Matsuoka Y, Konagaya Y, Hashizume Y. Multiple system atrophy with remarkable frontal lobe atrophy. *Acta Neuropathol* 1999;97:423-428.
101. Konagaya M, Konagaya Y, Sakai M, Matsuoka Y, Hashizume Y. Progressive cerebral atrophy in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2002;195:123-127.

102. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L McCormick WC, Bowen JD, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology*. 2005. 64(12), 2069–2073.
103. Lambon Ralph MA, Powell J, Howard D, Whitworth AB, Garrard P, Hodges JR. Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type: a comparative neuropsychological study and literature review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2001;70(2), 149–156.
104. Lange KW, Tucha O, Alders GL, Preier M, Csoti I, Merz B, Mark G, Herting B, Fornadi F, Reichmann H, Vieregge P, Reiners K, Becker G, Naumann M. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm*. 2003;110(9):983-95.
105. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011; 70:327–340.
106. Leroi, I., Collins, D., & Marsh, L. Non-dopaminergic treatment of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neurological Sciences*, 2006. 248(1–2), 104–114.
107. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006;16(7):916-28.
108. Ling H, O'sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010. 133:2045–2057.
109. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 1996a; 47:1-9.

110. Litvan I, Agid Y, Goetz C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology* 1997;48:119–125.
111. Litvan I, Agid Y, Jankovic J, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele- Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology*. 1996b. 46:922–930.
112. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK; Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18(5):467-86.
113. Litvan I, Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):717-721.
114. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1996c;47(5):1184-1189.
115. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1996d; 55: 97–105.
116. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23(11):1546-1550.
117. Lobotesis, K., Fenwick, J.D., Phipps, A., Ryman, A., Swann, A., Ballard, C., et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*. 2001. 56(5), 643–649.

118. Lyoo CH, Jeong Y, Ryu YH, et al. Effects of disease duration on the clinical features and brain glucose metabolism in patients with mixed type multiple system atrophy. *Brain*. 2008;131:438-446.
119. Lubarsky M, Juncos JL. Progressive supranuclear palsy: a current review. *The Neurologist* 2008;14:79-88.
120. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers and treatment options. *Eur J Neurol* 2009;16:297-309.
121. Mahieux F, Michelet D, Manificier M-, Boller F, Fermanian J, Guillard A. Mini-Mental Parkinson: First validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 1995; 8: 15-22.
122. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(4):405-10.
123. Mathuranath PS, Xuereb JH, Bak T, Hodges JR. Corticobasal ganglionic degeneration and/or frontotemporal dementia? A report of two overlap cases and review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(3):304-12.
124. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak T, Karasi TB, eds. *Geriatric Psychiatry*. New York, NY: Crane and Stratten. 1976;77-121.
125. McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. α -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20 Suppl 1:S62-7.
126. McKeith I, et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*. 1992; 305(6855):673-8.

127. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000; 54: 1050–58.
128. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–72.
129. McKeith I, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113–1124.
130. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Carlos Machado J, O'Brien J, Playfer J, Reid W; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004a; 3: 19–28.
131. McKeith I, O'Brien J, Walker et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007, 6:305-13.
132. McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, Ferrara R. Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004b;18(1):94-100.
133. McMonagle P, Blair M, Kertesz A. Corticobasal degeneration and progressive aphasia. *Neurology* 2006. 67:1444–1451.
134. Meco G, Gasparini M, Doricchi F. Attentional functions in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:393-398.

135. Melissa J. Armstrong, Irene Litvan, Anthony E. Lang, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013. 80;496-503.
136. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Annals of Neurology*. 2001; 50(3): 358–365.
137. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479–86.
138. Molloy S, et al. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(9):1200–3.
139. Monza D, Soliveri P, Radice D, et al. Cognitive dysfunction and impaired organization of complex motility in degenerative parkinsonian syndromes. *Arch Neurol*. 1998;55:372-378.
140. Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, Collerton D, Littlewood E, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(2):153-60.
141. Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology*. 2007. 68:1274–1283.
142. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, et al. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson- Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*, 2001;124:1438–1449.
143. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*. 1976;12(4):313-24.

144. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*. 2004; 19(1): 60–67.
145. Oba H, Ysgishita A, Terada H et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005;64:2050–5.
146. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J et al. (Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2004; 61:919-25.
147. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain* 2008;131:1362-1372.
148. Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. *Brain* 2006;129:1040-1049.
149. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain and Cognition*. 1995; 28(3): 240–258.
150. Pillon B, Deweer B, Michon A, Malapani C, Agid Y, Dubois B Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*.1994;44(7):1264-70.
151. Pillon B, Dubois B, Ploska A, et al. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991;41:634-643.

152. Pillon B, Gouider-Khouja N, Deweer B, Vidailhet M, Malapani C, Dubois B, Agid Y. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(2):174-9.
153. 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;246:214–21.
154. Rafal BD, Posner MI, Friedman JH, et al. Orienting of visual attention in progressive supranuclear palsy. *Brain* 1988;111:267–80.
155. Ransmayr G. Dementia with Lewy bodies: prevalence, clinical spectrum and natural history. *J Neural Transm Suppl* 2000:303– 314.
156. Respondek G, Roeber S, Kretzschmar H, Troakes C, Al-Sarraj S, Gelpi E, Gaig C, Chiu WZ, van Swieten JC, Oertel WH, Höglinger GU. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2013; 28(4):504-9.
157. Righini A, Antonini A, De Notaris R, et al. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:927–932.
158. Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, et al. Corticobasal degeneration: a clinical study of 36 cases. *Brain*. 1994;117:1183-1196.
159. Rittman T, Ghosh BC, McColgan P, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:544-551.

160. Robbins TW, James M, Owen AM, Lange KW, Lees A J, Leigh PN. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1994; 57: 79–88.
161. Robertson, I. H., Ward, T., Ridgeway, V., & Nimmo-Smith, I. The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1996. 2(6), 525–534.
162. Rogan S, Lippa CF. Alzheimer's disease and other dementias: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2002; 17(1):11–7.
163. Rohrer JD, Paviour D, Bronstein AM, et al. Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov Disord* 2010; 30;25(2):179-88.
164. Santacruz P, Uttl B, Litvan I, Grafman J. Progressive supranuclear palsy: a survey of the disease course. *Neurology* 1998;50:1637-1647.
165. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561-579.
166. Schofield EC, Hodges JR, Bak TH, Xuereb JH, Halliday GM. The relationship between clinical and pathological variables in Richardson's syndrome. *J Neurol*. 2012;259(3):482-90.
167. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *The Lancet*. 1999; 354, 1771–1775).
168. Schrag A, Good CD, Miskiel K, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000; 54: 697–702.

169. Schrag A, Sheikh S, Quinn NP, et al. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010;25:1077- 1081.
170. Schulz J, Klockgether T, Petersen D, et al. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with ¹²³I-BZMSPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1047–56.
171. Shimomura, T., Mori, E., Yamashita, H., Imamura, T., Hirono, N., Hashimoto, M., et al. Cognitive loss in dementia with Lewy and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 1998. 55(12), 1547–1552.
172. Simard M, van Reekum R, Cohen T. A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2000. 12(4), 425–450.
173. Siri C, Duerr S, Canesi M, Delazer M, Esselink R, Bloem BR et al. A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. *J Neural Transm*. 2013;120(4):613-8.
174. Slachevsky A, Pillon B, Beato R et al. The “Signe de l’applaudissement ”in PSP. *American Academy in Neurology 54th Annual Meeting, Denver, 2002. Neurology* 2002; 58 (S3): P 06.139.
175. Soliveri P, Monza D, Paridi D, et al. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson’s disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:313–18.

176. Soliveri P, Monza D, Paridi D, Radice D, Grisoli M, Testa D, Savoiaro M, Girotti F. Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1999; 53(3):502-507.
177. Srulijes K, Reimold M, Liscic RM et al. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Richardson's Syndrome and Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism. *Mov Disord* 2012;27:151-5.
178. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, Burn DJ, Holton JL, Kaufmann H, Kostic VS, Ling H, Meissner WG, Poewe W, Semnic M, Seppi K, Takeda A, Weintraub D, Wenning GK; Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord*. 2014;29(7):857-67.
179. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:725-9.
180. Taki J, Yoshita M, Yamada M et al. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med*.2004; 18:453-61.
181. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome" . *Brain Cogn*;13(2):211-32.
182. Testa D, Monza D, Ferrarini M, Soliveri P, Girotti F, Filippini G. Comparison of natural histories of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Neurol Sci*. 2001; 22: 247-51.

183. Tiraboschi, P., Hansen, L. A., Alford, M., Merdes, A., Masliah, E., Thal, L. J., et al.. Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 2002. 59(10), 946–951.
184. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13(1):38-46.
185. Tripathi M, Dhawan V, Peng S, et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology* 2013;55:483-492.
186. Tröster A. Neuropsychological Characteristics of Dementia with Lewy Bodies and Parkinson’s Disease with Dementia: Differentiation, Early Detection, and Implications for “Mild Cognitive Impairment” and Biomarkers *Neuropsychol Rev*. 2008. 18:103–119.
187. Tröster AI, Fields JA, Testa JA, Paul RH, Blanco CR, Hames KA, et al. Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*.1998; 36(4), 295–304.
188. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Leach L, Freedman M. Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer’s and Parkinson’s disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1998. 4(2), 137–143.
189. Tulving E. *Elements of episodic memory*. Oxford, Clarendon Press. 1983.
190. Turaga SP, Mridula R, Borgohain R. Cerebral glucose metabolism, clinical, neuropsychological, and radiological profile in patients with corticobasal syndrome. *Neurol India* 2013;61:7-11.

191. Van Laere K, Santens P, Bosman T, De Reuck J, Mortelmans L, Dierckx R. Statistical parametric mapping of (99m)Tc-ECD SPECT in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features: correlation with clinical parameters. *J Nucl Med* 2004;45:933-942.
192. Vanvoorst WA, Greenaway MC, Boeve BF, Ivnik RJ, Parisi JE, Eric Ahlskog J, Knopman DS, Dickson DW, Petersen RC, Smith GE, Josephs KA. Neuropsychological findings in clinically atypical autopsy confirmed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(4):376-8.
193. Villeneuve S, Rodrigues-Brazète J, Joncas S, Postuma RB, Latreille V, Gagnon JF. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(3):210-7.
194. Walker Z, Costa DC, Walker RW et al. Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison. *Neurology* 2004. 62:1568-72.
195. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain.* 2002; 125: 1070–83.
196. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68: 434–40.
197. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain.* 1994; 117: 835–45.
198. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurology.* 2004; 3:93–103.

199. Wenning GK, Geser F, Poewe W. The 'risus sardonius' of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2003; 18: 1211.
200. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel E, Quinn NP. Multiple System Atrophy: A Review of 203 Pathologically Proven Cases. *Movement Disorders.* 1997; 12(2):133-147.
201. Whitwell JL, Jack CR, Boeve BF, et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* 2010;75:1879- 1887.
202. Williams D, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2009;8:270-279.
203. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;67(11):1935-41.
204. Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:583-8.
205. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing.* 2005;34:561–566.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации: 5

Скелина С, Мехрабиан Ш, Райчева М, Павлова Р, Пенев Л, Трайков Л. Когнитивни и невропсихиатрични нарушения и МРТ находка при два клинични случая на остра интоксикация с въглероден оксид. Неврология и психиатрия, бр. 3, 2013.

Скелина С, Павлова Р, Петрова М, Райчева М, Трайков Л. Невропсихологичен профил и тежест на когнитивните нарушения при атипичните паркинсонови синдроми. Българска неврология, бр. 2, 2015

Скелина С, Павлова Р, Петрова М, Мехрабиан Ш, Григорова О, Трайков Л. Проучване на профила на когнитивни нарушения при пациенти с прогресивна супрануклеярна офталмопареза. Българска неврология, бр. 2, 2015

Павлова Р, Мехрабиан Ш, Скелина С, Желев Я, Михова К, Кънева Р, Митев В, Йорданова А, Трайков Л. Характеристика на дегенеративния паркинсонов синдром в зависимост от Аполипопротеин Е генотипа. Неврология и психиатрия, 2014;

Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, Skelina S, Mihova K, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. Cognitive, neuropsychiatric and motor features associated with apolipoprotein E e4 allele in a sample of bulgarian patients with late-onset Parkinson's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2014;29(7):614-9

Научни съобщения: 7Устни презентации:

Skelina S, Pavlova R, Petrova M, Grigorova O, Raycheva M, Traykov L. Mild cognitive impairment in patients with multiple system atrophy. 22nd European Neurological Society Meeting, 9-12 June 2012, Prague, Czech Republic.

Skelina S, Pavlova R, Petrova M, Mehrabian S, Traykov L. Cognitive functions in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. 1st Congress of the European Academy of Neurology, 20-23 June 2015, Berlin, Germany.

Постери:

Скелина С, Павлова Р, Петрова М, Мехрабиан Ш, Райчева М, Трайков Л. (2014) Диференциране на профилите на когнитивни нарушения при пациенти с атипични паркинсонови синдроми с помощта на Mattis Dementia Rating Scale-2. Национална конференция по неврология с международно участие 12-15 юни 2014, Златни пясъци

Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, Skelina S, Mihova K, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. Non-motor features associated with APOE epsilon4 allele in a sample of Bulgarian patients with late-onset Parkinson's disease. XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, 8-11 December 2013, Geneva, Switzerland

Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, Skelina S, Mihova K, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. Motor symptoms associated with APOE epsilon4 allele in a sample of Bulgarian patients with late-onset Parkinson's disease. XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, 8-11 December 2013, Geneva, Switzerland

Pavlova R, Mihova K, Mehrabian S, Petrova M, Skelina S, Kaneva R, Mitev V, Traykov L. Novel LRRK2 mutation in a patient with Parkinson's disease-dementia: a case report. Joint Congress of European Neurology 31-3 June, 2014 Istanbul, Turkey

Pavlova R, Mihova K, Mehrabian S, Petrova M, Skelina S, Kaneva R, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. LRRK2 mutation IVS31+3A>G in a patient with Multisystem atrophy: a case report. Congress of European Neurology 31-3 June, 2014 Istanbul, Turkey