

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Нели Стефанова Петрова

**МАРКЕРИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА НА ДЕМЕНЦИЯ ПРИ
ПАЦИЕНТИ СЛЕД ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ**

**Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен
„доктор по медицина”**

Научен ръководител:

Проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

София, 2014

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Въведение	6
2. Литературен обзор	9
2.1. Еволюция на терминологията. Класификация на съдовата деменция	9
2.2. Критерии за ранна диагноза на съдова деменция	15
2.3. Сърдечно-съдови рискови фактори за съдова деменция	18
2.4. Невроизобразяване при съдова деменция	35
2.5. Невропсихологичен профил при съдова деменция	44
2.6. Биомаркери при съдова деменция	51
2.7. Обобщение	55
3. Цел, хипотези и задачи	56
4. Методики и контингент	58
4.1. Методики	58
4.1.1. Клиничен метод	58
4.1.2. Скали за оценка на общ когнитивен капацитет и справяне с ежедневните дейности	59
4.1.3. Невропсихологични методи	60
4.1.4. Невроизобразяване	65
4.1.5. Статистически методи	66
4.2. Контингент	66
5. Собствени проучвания	69
5.1. Определяне честотата на леко когнитивно нарушение и деменция до една година след първи остър исхемичен инсулт и определяне на невропсихологични предиктори за развитие на деменция след една година	69
5.2. Невропсихологични, функционални и невропсихиатрични проучвания при български пациенти с първи остър исхемичен мозъчен	74

инсулт и тяхното проследяване	
5.3. Рискови фактори: сърдечно-съдови, лабораторни и неврорадиологични за когнитивен спад след исхемичен инсулт	82
5.4. Проследяване на когнитивен, неврологичен и функционален статус на две подгрупи пациенти, класифицирани чрез изходните им стойности от Isaac`s Set Test (IST)	92
5.5. Връзка между хомоцистеин и когнитивните нарушения до една година след първи исхемичен мозъчен инсулт	109
6. Обсъждане	118
7. Заключение	150
8. Изводи и приноси	152
9. Научни публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд	154
10. Библиография	155

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

АХ – артериална хипертония

БА – болест на Алцхаймер

БКН - без когнитивни нарушения

БМВ – бяло мозъчно вещество

ДБМВ-И – дълбоко бяло мозъчно вещество – инфратенториално

ДБМВ-С – дълбоко бяло мозъчно вещество - супратенториално

ДСП – дългосрочна памет

ЗД – захарен диабет

ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт

КТ – компютърна томография

КСП – краткосрочна памет

ЛКН – леко когнитивно нарушение

МИ – миокарден инфаркт

МИД – мултиинфарктна деменция

МКБ – международна класификация на болестите

МРТ – магнитно-резонансна томография

МСБ – мозъчно-съдова болест

МСЗ – мозъчно-съдови заболявания

ПВЛ - перивентрикуларни лезии

ПМ - предсърдно мъждене

ПСД – постинсултна съдова деменция

СД – съдова деменция

СКН – съдово когнитивно нарушение

ССЗ – сърдечно-съдови заболявания

ТИА – транзиторни исхемични атаки

ЦНС – централна нервна система

ВМІ – Body Mass Index

ВNT – Boston Naming Test

CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease

C-RP – C-реактивен протеин

DSM – IV – Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders 4th edition

GDS – Geriatric Depression Scale

IADL - Instrumental Activities of Daily Living

IST - Isaac`s Set Test

MMSE – Mini Mental State Examination

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

NINDS/AIREN – National Institute of Neurological Disorders and Stroke –
Association Internationale pour la Recherche et l`Enseignement en Neurosciences

TG - триглицериди

TMT - Trail Making Test

SD – Standard deviation

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Инсултът е един от най-значимите световни здравни проблеми сред възрастното население. Той се превърна в голямо предизвикателство за световната здравна политика и медицината, като броят на страдащите от инсулт в Европа се очаква да нарасне с около 30% за периода 2010-2025 год. Днес в индустриализирания свят инсултът е втората по честота причина за смърт и най-честата за инвалидизиране сред възрастното население.

При голяма част от пациентите преживели инсулт е нарушена тяхната активност като проява на остатъчни функционални, когнитивни и психични промени, които са от съществено значение за социалните, професионални и семейни взаимоотношения. Едно от най-сериозните усложнения, което води до ограничаване на ежедневните дейности на пациента е съдовата деменция (СД). До 64% от лицата, преживели инсулт, имат когнитивни нарушения в различна степен, а при 1/3 от тях се развива деменция.

Увеличаващото се възрастно население, намалената слединсултна смъртност в резултат на интензивното лечение и здравни грижи, ще доведе неминуемо до увеличен брой пациенти със СД, с нейните социални прояви и значима тежест за обществото в бъдеще.

Мозъчносъдовата болест може също да предизвиква леко когнитивно нарушение (ЛКН) със засягане на множество когнитивни функции. Някои автори предлагат понятието съдово ЛКН. Това състояние е „съдов“ еквивалент на лекото когнитивно нарушение (ЛКН) при пациенти в предементния стадий на болестта на Алцхаймер (БА).

Впоследствие се появява терминът „съдово когнитивно нарушение“ (СКН), който обхваща всички когнитивни нарушения, асоциирани с мозъчносъдова болест (МСБ). Най-тежката форма на СКН е СД.

Съдово когнитивно нарушение бе предложено за разграничаване на СД още в предементния стадий с оглед възможностите за повлияване на рисковите фактори и терапевтично въздействие. Всъщност СКН е широкообхватен термин, включващ пациенти с когнитивни нарушения, свързани с артериална хипертония, захарен диабет, атеросклероза, транзиторни исхемични атаки (ТИА), мултиплени корови-подкорови инфаркти, „тихи“ (silent) инфаркти, стратегически инфаркти, болест на малките съдове с лезии в бялото мозъчно вещество и лакуни.

Специално за България МСБ представлява изключително важен медицински и социален проблем поради високата заболяемост, болестност и смъртност. Тя предизвиква тежка инвалидност, включително изразен когнитивен дефицит и СД.

Липсата на точни данни за епидемиологични показатели като болестност и заболяемост за тази социално значима група заболявания, налагат провеждането на задълбочени проучвания и обуславят засиления научен интерес към тях през последните години.

От особено значение е честотата на когнитивни нарушения и деменция при мозъчните инсулти и те са значително по-чести от обичайно очакваните, като мозъчно-съдовите заболявания (МСЗ) са втората най-честа причина за деменция.

Проведено епидемиологично проучване в България показва, че болестта на Алцхаймер е най-честата причина за деменция (3.1%), следвана от съдовата деменция (2.0%). До този момент обаче у нас няма изследване относно честотата на слединсултните когнитивни нарушения и съответно съдова деменция, развиващи се след преживян исхемичен мозъчен инсулт. Посочените статистически данни за МСЗ в страната показват изключителната социална значимост на постинсултните когнитивни нарушения и СД.

Явно е, че когнитивните нарушения се срещат твърде често, но са недооценявани като значима последица от инсулта. Честотата на СД след прекаран инсулт варира от 12 до 32% в рамките на три месеца до една година след инсулта.

Тези данни подчертават значимостта за изясняване на рисковите фактори, свързани с развитието на СД след прекаран инсулт, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторична профилактика на съдовите заболявания и когнитивните нарушения, предизвикани от тях. Въпреки многобройните изследвания няма консенсус за възможните рискови фактори, освен възрастта и нивото на образование, които са от значение за развитието на СД след прекаран инсулт. Предразполагащи фактори са високата възраст, ниско ниво на образование, предшестващи инвалидизация и зависимост от грижите на околните, когнитивни нарушения. Възможните рискови фактори за изява на СД след прекаран инсулт са артериалната хипертония, захарен диабет, предсърдно мъждене и други сърдечни аритмии, миокарден инфаркт, конгестивна сърдечна недостатъчност. Следователно определянето и контролирането на тези рискови фактори може да намали честотата на настъпване на СД след прекаран инсулт.

Невроизобразяващите данни за тихи мозъчни инсулти, промените на бялото вещество, генерализираната корова атрофия, както и атрофия на медиалната част на темпоралния лоб също са асоциирани с повишен риск от развитие на СД след прекаран инсулт.

Сложността в диагностицирането на началните когнитивни нарушения и изявения дементен синдром, необходимостта установяването му да се провежда от висококвалифицирани специалисти, значително затруднява провеждането му извън специализирани звена. За това през последните години в резултат на търсения и обобщения, бяха разработени кратки скринингови скали и тестове, които да подпомагат откриването на ранните когнитивни нарушения и да могат да се прилагат масово. Когнитивните нарушения при МСБ и в частност тези, развили се след преживян исхемичен инсулт, подлежат на лечение в определени случаи, като са възможни и превантивни медикаментозни въздействия. Оценяването на когнитивните функции при тези пациенти с изработени протоколи от невропсихологични тестове и последващо проследяване, съчетано със своевременно установяване и успешно третиране на изменяемите рискови фактори за МСЗ, ще допринесе за диагностициране на началните и сравнително леки СКН, при които е възможно да се провежда ефективно лечение.

Изложените данни посочват необходимостта от провеждане на лонгитудинални проучвания върху селектиран контингент лица с МСБ след исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), което би позволило натрупване на фактическа информация, относно модела на прогресия на когнитивен упадък и факторите, асоциирани с него, която би имала научно значение и практическо приложение.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Еволюция на терминологията. Класификация на съдовата деменция

Мозъчният инсулт представлява изключително сериозен световен здравен проблем сред възрастното население (182). Всяка година около 15 милиона души по света получават инсулт, шест милиона от тях не оцеляват. Повече от една трета от преживелите остават с различна степен на инвалидизация. При голяма част от пациентите е нарушена тяхната активност като проява на остатъчни функционални, когнитивни и психични промени, които са от съществено значение за социалните, професионални и семейни взаимоотношения (170). Едно от най-сериозните усложнения, което води до ограничаване на ежедневните дейности на пациента е слединсултната съдова деменция (СД) (228). Деменцията е синдром, който се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значим, за да наруши ежедневните дейности на болните (4, 14). До 64% от лицата, преживели инсулт, имат когнитивни нарушения в различна степен, а при 1/3 от тях се развива деменция (119, 154, 202).

Инсултът увеличава риска от деменция приблизително 2-9 пъти. Съдовата деменция (СД) е втората по честота при лицата от третата възраст. Развитието на слединсултна СД води до намаляване преживяемостта и увеличава риска от повторен инсулт. Очаква се значително нарастване на заболяемостта от слединсултна СД (СД) поради увеличаване продължителността на живота (6). Въпреки че ПСД има относително по-голямо значение за заболяемостта и смъртността и съответно потенциални възможности за превенция, тя не е оценявана достатъчно като значимост, в сравнение с функционалния дефицит, развил се след инсулт, а също така и по отношение на болестта на Алцхаймер (БА). Едва през последните две десетилетия започна да се обръща сериозно внимание на ранната диагностика на СД (6, 15, 17).

Концепцията за „деменция” се появява в началото на 16 век, когато за първи път Pratensis споменава за връзката на инсулта с деменция в “De cerebri morbis – 1549”. По-късно Willis описва най-важните типове деменция включващи стареенето и съдовите заболявания и пръв провежда клинични изследвания на пациенти със съдова деменция. В началото на 19-ти век Cooke описва „интелектуален дефицит при болни с апоплексия”. Деменцията е разграничена от делир и други психиатрични заболявания едва в края на 19-ти век, но етиологията и остава неясна. В този период Binswanger и Alzheimer започвайки серия от корелационни клинично-патологични изследвания, се опитват да отделят допълнителни форми на деменция, като описват 4 различни форми на СД (атеросклеротична мозъчна

дегенерация, периваскуларна глиоза на мозъчната кора, деменция след апоплексия и хроничен прогресивен подкорков енцефалит на Binswanger) - (32, 33, 35, 55, 175, 186, 234, 246, 297, 307). Binswanger и Alzheimer коректно заключават, че „атеросклеротичната деменция” се представя в голям клинично-патологичен спектър. Незначителен прогрес в разбирането на механизмите на съдовата деменция е отбелязан в следващите 70 години (41).

През 80-те и началото на 90-те години на XX век почти всички мозъчни съдови увреди, водещи до деменция са описвани като големи корови и подкорови инфаркти и са обединявани в термина „мултиинфарктна деменция” (МИД) – (88). Концепцията за СД се развива по-късно като прецизно и детайлно описание на случаите с деменция, предизвикани от инфаркти с различни размери, включващи също малки лакунарни и микроинфаркти (248). Съдовата деменция е въведена за означаване на дементните прояви, възникващи изключително като следствие от МСБ и се дефинира като група от хетерогенни синдроми със съдов произход, от които подкоровата съдова болест е най-важният подтип (247). Въпреки тази важна стъпка напред, липсваше адекватно определение за сравнително ранните когнитивни нарушения със съдова генеза, които могат да доведат до различна по тежест изява на дементния синдром. Изследванията върху въздействието на МСЗ при БА доведе до преразглеждане изобщо на значението на последиците от съдовите заболявания върху когнитивните функции (68). Вече е известно, че деменцията може да бъде предизвикана от различни съдови лезии, но все още съществуват неточности относно дефинирането на понятието, свързани с изискването за вида и тежестта на когнитивния дефицит (6). За преодоляване на тези несъвършенства е въведена концепцията за съдовото когнитивно нарушение (СКН). Това понятие се появява от предефиниране на СД, предложено от Nachinski през 1994 год. (120). В началото на 90-те години Nachinski и Bowler предлагат понятието СКН, за да се подчертаят разликите между БА и СД (43). То обхваща всички нива на когнитивен спад – от най-ранен дефицит до тежки дементни прояви, резултат от въздействието на различните форми на МСБ (44). Случаите на СКН, които не покриват критериите за деменция са означавани като леко съдово когнитивно нарушение, по аналогия с лекото когнитивно нарушение като най-ранна фаза на БА (223). Всъщност СКН е широкообхватен термин, включващ пациенти с когнитивни нарушения свързани с артериална хипертония, захарен диабет, атеросклероза, ТИА, мултиплени корови-подкорови инфаркти, „тихи” (silent) инфаркти, стратегически инфаркти, болест на малките съдове с лезии в бялото мозъчно вещество и лакуни. Двата основни фактора, които дефинират СКН са

тежестта на когнитивните нарушения и патерна на засегнатите когнитивни области (209).

СД като част от СКН включва множество клинични характеристики, свързани с различни съдови механизми и структурни мозъчни промени. Патофизиологията се определя от взаимодействието между съдовата етиология (МСБ и съдови рискови фактори), промените в мозъка (инфаркти, промени в бялото мозъчно вещество, атрофия), и множество други фактори (възраст, образование) - (73, 88, 248, 273). Основните типове СД са:

1. корова СД или мулти-инфарктна деменция (определяна също и като постинсултна) – множествени обширни пълни мозъчни инфаркти, обичайно при обтурация на големите мозъчни артерии, включващи корови и подкорови области на мозъка,
2. болест на малките съдове с деменция – исхемичните лезии, обусловени от засягане на малките съдове могат да са локализирани корово и подкорово, като последните включват лакуни и лезии в бялото мозъчно вещество,
3. деменция при единични стратегически мозъчни инфаркти – проявите са резултат на малки исхемични лезии във функционално важни корови и подкорови области,
4. хипоперфузионна деменция, резултат от глобална мозъчна исхемия,
5. хеморагична деменция,
6. херeditарна деменция при CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy),
7. болест на Алцхаймер с МСЗ (4, 6, 14).

За изследователски цели класификацията на СД може да бъде направена на базата на клиничните, радиологичните и невро-патологични особености на подкатегории: корова съдова деменция, подкорова СД, болест наBinswanger и таламусна деменция (6, 8).

Коровата СД (МИД) се характеризира с внезапно начало и стъпалообразно или флукутиращо прогресиране на когнитивния дефицит. Свързва се с развитието на инфаркти при обтурация на големите мозъчни артерии, включващи корови и подкорови области на мозъка. Ранните когнитивни синдроми включват понякога леки паметови нарушения и различни хетеромодални корови симптоми като афазия, апраксия, агнозия, зрително-пространствени нарушения. Повечето пациенти обаче имат изявен различен по тежест дисекзекутивен синдром. Установява се и наличието на огнищни неврологични белези – централна лезия на VII ЧМН, двигателен и сетивен дефицит, нарушения в походката (4, 89, 248).

Подкоровата съдова деменция (болест на малките съдове с деменция) включва 2 форми: „лакунарен статус” и „болест наBinswanger” (247). Началните прояви варират: при 60% има бавно начало и само при 30% - остро развитие на когнитивен дефицит; флуктуации има при 20% (24). Често се отриват данни за „продължителни” или „мултиплени” ТИА, които всъщност са малки инфаркти без остатъчни симптоми и само с дискретни фокални белези (екстрапирамидни симптоми, псевдобулбарен синдром, нарушение в походката, промяна в настроението, емоционална лабилност). Ранните когнитивни нарушения се характеризират с дисекзекутивен синдром, обичайно лек паметов дефицит и поведеченски разстройства (65, 247).

Деменцията при единични стратегически мозъчни инфаркти е с твърде вариабилни клинични прояви и начало на изявата, в зависимост от локализацията. Характеризира се с фокални, обичайно малки исхемични лезии в специфични зони, отговорни за важни корови функции. Коровите локализации са хипокамп, гирус ангуларис и гирус цингули, а подкоровите – таламус, форникс, базалните ганглии (88, 273).

Съдовата деменция дефинирана като част от СКН, е втората най-често срещана форма на деменция, като честотата и варира от 10-50% за различните страни, като относителният дял нараства с увеличаване на възрастта и зависи както от заболяемостта от исхемични мозъчни инсулти (ИМИ), така и от вида на използваните диагностични критерии (6, 176). Заболеваемостта варира от 1,2% до 4,2% при лицата над 65-годишна възраст (129). Според European collaborative study заболяемостта сред населението на възраст след 65 години е 6,4% за всички видове деменция; като 4,4% е за БА и 1,6% за СД (176). Болните със СД представляват 1% от населението между 60 и 69 години, 2,5% от населението между 70 и 79 години и 5% от населението над 80-годишна възраст (6, 158).

От особено значение е честотата на когнитивни нарушения и деменция при мозъчните инсулти и те са значително по-чести от обичайно очакваните (227).

Когнитивните нарушения се срещат твърде често, но са недооценявани като значима последица от инсулта. В обширното клинично проучване Helsinki Stroke Agenesis study (227, 305) три месеца след исхемичен инсулт когнитивни нарушения в един домейн са установени при 62%, в два домейна при 35% от пациентите на възраст между 55-85 години. Засегнатите области включват нарушения на краткосрочна памет 31%, дългосрочна памет 23%, конструктивни и зрително-пространствени функции 37%, ексекутивни функции 25% (227, 305).

Честотата на слединсултната деменция варира от 12 до 32% в рамките на три месеца до една година след инсулта (26, 56, 132, 158, 170, 266, 274, 275, 322). В проучването Helsinki Stroke Agenesis study, честотата е 25% три месеца след началото на инсулта, като тя нараства с увеличаване на възрастта: 19% сред пациентите на възраст между 55 и 64 години, и 32% при тези на възраст от 75 до 85 год. (227, 305). Установява се, че слединсултната деменция е значително по-висока при по-продължителен период на проследяване: от 10% след първата година до 32% след 5 години (170). Все пак честотата на деменцията, свързана с исхемичен инсулт, е все още недостатъчно известна. В клинично изследване Tatemichi и съавтори установяват у 16% от пациентите с инсулт и възраст над 60 год. дементни прояви (275, 277). При проследяване на същата група пациенти след три месеца от началото на инцидента, деменция се открива в 26%.

Проучвания на хоспитализирани пациенти три месеца след инсулта

Общата честота на слединсултната СД (включвайки и наличната преди инсулта) според проучвания, базирани на данни от хоспитализирани пациенти три месеца след инсулта е в границите от 20% до 32% (26, 74, 155, 228, 272, 276, 322), а честотата на новопоявилата се деменция в този период е от 9% до 16% (174, 272). Ако се отчитат само случаите след първи инсулт, то тогава честотата е 13%-29% (56, 155, 228). Трябва да се отбележи, че честотата варира в зависимост от набора критерии, които са използвани за диагностициране на дементния синдром. При проследяване на същата кохорта пациенти честотата варира от 6% при използване на МКБ-10 до 25,5% при прилагането на DSM-III (227). Различните проучвания в тази група се базират на мултивариантния регресионен анализ. Базовите демографски детерминанти включват по-висока възраст (26, 56, 74, 174, 272, 275, 276, 322) и ниско ниво на образование (228, 272, 275, 276, 322). Съдовите рискови фактори, които могат да бъдат предиктори на СД включват захарен диабет (56, 74, 276) и предсърдно мъждене (26, 322), налични преди инсулта (74, 174, 228, 276, 322). Клиничните прояви на инсулта, които могат да имат отношение към слединсултната деменция включват афазия (56, 228, 322), големи хемисферни синдроми и тежестта на инсулта, отчитана чрез клинични скали (26, 174, 272). Като свързани с инсулта локализации са включени левостранни мозъчни инфаркти (74, 174, 276, 322) и инфаркти в басейна на средна мозъчна артерия (56, 272). Предшестващите инсулта когнитивни и функционални нарушения също са предиктори за слединсултна СД (26).

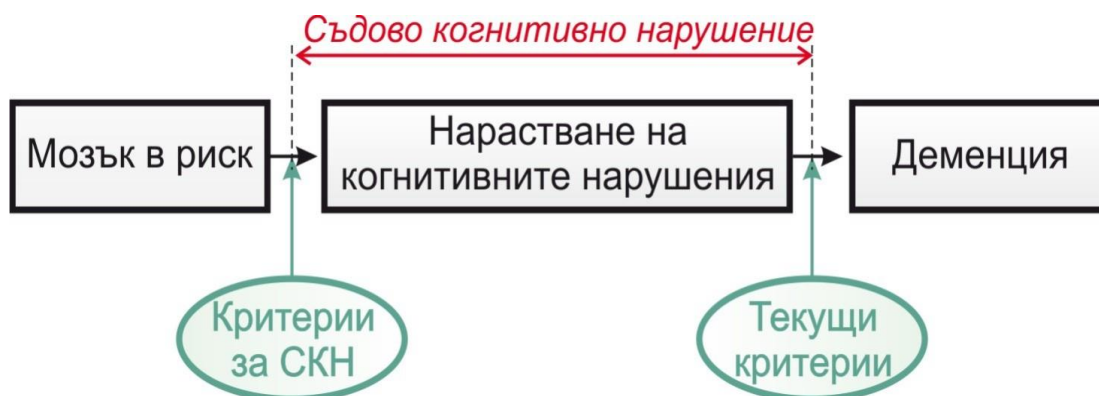
Късна слединсултна съдова деменция

Кумулативната честота на новопоявила се късна СД, базирана на проучвания сред хоспитализирани лица, варира от 16% след една до две години (277) до около 20%-30% от три до четири години (20). Релативният риск от развитие на деменция, асоциирана с инсулт, посочен в по-ранни проучвания е 3,83 (75). Според данните, получени при тези хоспитализирани пациенти, са идентифицирани следните клинични детерминанти за развитие на късна слединсултна СД: висока възраст (20, 75, 278), ниско ниво на образование (278), захарен диабет, предшестващ инсулт (277), мозъчна хипоксия, асоциирана с интеркурентни заболявания като кардио-пулмонален арест, сърдечна аритмия, епилепсия (277), тежестта на инсулта при приемането (133), изходните когнитивни функции (278) и предшестващите инсулта когнитивни нарушения. Повечето от тези фактори са сходни с тези, които се откриват при проследяване три месеца след началото на инсулта.

Проучвания сред общата популация

Няколко проучвания изследват честотата на късната слединсултна СД сред общата популация. По-ранни изследвания откриват, че кумулативната честота на новопоявила се късна ПСД нараства от 7% за първата година до 48% за 25 години след инсулта (158). Проявите на деменция през първата година са 9 пъти по-високи от очакваните и възрастта, мъжкия пол и повторен инсулт се идентифицират като предиктори за СД, базирайки се на мултивариантен модел (158). В друго подобно проучване честотата на свързаната с инсулта СД е 21,3% след двегодишно проследяване като високите нива на нископлътностни липопротеини са асоциирани с по-висок риск от развитие на ПСД (194). Във Framingham Study се установява, че инсулта води до двойно по-висок риск от деменция в сравнение с контролите, които не са преживели инсулт и нямат деменция (139). Представяват интерес фактите, които се асоциират с нисък риск за развитие на БА като сравнително по-млада възраст, високо ниво на образование и наличие на 2 apolipoprotein E ε3 alleles, като се открива че те могат да са предиктори за късна ПСД. Тези открития подчертават в дългосрочен план слединсултните когнитивни последици.

2.2. Критерии за ранна диагноза на съдова деменция



Въпреки значителния напредък в тази област все още липсват задоволителни диагностични критерии за това състояние. Обичайно прилаганите скали за оценка тежестта на инсульта не оценяват когницията.

Досега използваните за диагностика на СД главни критерии са разделени в две групи. Първата са критериите, залегнали в основните диагностични ръководства, каквито са четвъртата редакция на Диагностичното и Статистическо Ръководство на Умствените Заболявания – DSM IV (78) и десетата редакция на Международната класификация на болестите (МКБ 10) (138).

Втората група критерии са създадени на базата на първите, но са далеч по-добре операционализирани въз основа на пробабилистичния принцип на диагностика и са предложени от State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC) (6, 59) и от The National Institute for Neurological Disorders and Stroke и на Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS/AIREN) – (42, 248).

Тези критерии са фокусирани върху крайната, най-тежка степен – деменцията; обаче само около половината от пациентите със СКН впоследствие развиват деменция. При това голяма част от тази група не е подходяща за включване в клинични проучвания, използващи тези критерии, тъй като е в съвсем ранните етапи на заболяването (85, 90, 96). Друг проблем е, че приетата дефиниция за деменция изисква да има нарушение на паметта като основна характеристика. Тя е подходяща при диагностиката на пациенти с БА, но не отчита нарушенията в екзекутивните функции, които са типични при когнитивните нарушения със съдова генеза (119). Няма ясно съгласувани стандарти за идентифициране и оценяване на лицата с когнитивни нарушения, в частност в ранните им стадии, които са свързани със съдови фактори или със СКН (119). През 2006 год. отново от **The National Institute for Neurological Disorders and Stroke** и от **Canadian Stroke Network (CSN)** бяха предложени стандарти за оценяване и изследване на СКН, базирани на

клинична изява, епидемиология, невропсихологични тестове, невроизобразителни техники, експериментални модели, биомаркери, генетични фактори. Признава се от експертите, че все още познанията за СКН са недостатъчни, за да се дефинират ясни диагностични критерии. Целта на работната група е да се определят набор от необходими изследвания, които да се прилагат в бъдещи изследвания с цел по-пълно и точно да се дефинира СКН, да се изясни етиологията и прицелните места за лечение. Определени са следните направления:

- Разработване на скринингови въпросници, които да идентифицират лицата с възможни когнитивни и поведенчески нарушения.
- Установяване на минимум набор от данни, които да са приложими в ежедневната клинична практика или в мащабни научни изследвания за СКН (епидемиологични, генетични или клинични проучвания), така че различните проучвания да имат обща база данни за сравняване и кръстосано потвърждаване.
- Разработване на „идеален” набор от данни, фокусиран върху конкретни въпроси за научни изследвания.

Предложени са методи и скали за количествено определяне на специфичните данни, както и областите за бъдещи изследвания. Изготвени са групи от препоръки за всяка една от следните области: клинична изява и епидемиология, невропсихология, невроизобразяване, невропатология, експериментални модели, биомаркери, генетични и клинични проучвания.

В клиничната и епидемиологична секция се разглеждат: демографски данни, фамилна анамнеза, минали и съпътстващи заболявания, осъществени интервенционални процедури – артериална хипертония, миокарден инфаркт, аритмия, предсърдно мъждене, ангиопластика, стентирание, коронарен байпас, клапно протезиране, пейсмейкър, застойна сърдечна недостатъчност, стенокардия, периферна артериална болест, хиперлипидемия, захарен диабет, мегалобластна анемия, хиперкоагулолабилитет, нарушения на съня. Трябва насочено да се уточни наличието на МСБ, преживян мозъчен инсулт (исхемичен или хеморагичен), ТИА и ендартеректомия, също така развитие на когнитивен дефицит след хирургичната намеса. Да бъдат изяснени всички приемани медикаменти, тютюнопушене, консумация на алкохол. Изследването включва субективните оплаквания относно когнитивни и поведенчески нарушения, витални показатели, артериално налягане, сърдечна честота, обиколка на талията, индекс на телесна маса, неврологичен статус според NIHSS, невропсихологично изследване според препоръките от съответната секция, скали за депресия - Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) или Geriatric Depression Scale (GDS), лабораторни

изследвания – С-реактивен протеин, липиди, хомоцистеин, глюкоза, хемоглобин, фибриноген, фактори на съсирването.

Невропсихологична секция

СКН обхваща широка гама от когнитивни нарушения – от относително лекото СКН до тежка СД, а също комбинация от МСБ с друг вид деменция, най-често БА. СКН може да включва прояви от всички когнитивни области, но доминират ексекутивните дисфункции. Невропсихологичният протокол трябва да е достатъчно чувствителен към тези области, но и да е специално пригоден за оценка на ексекутивните функции. Работната група по невропсихология препоръчва 3 различни протокола: с продължителност около 60 минути, 30 минути и 5 минути в зависимост от целта и лицата, провеждащи тестовете (119). Важно е да се отбележи, че тези протоколи се предлагат като базова оценка, подходящи за различни цели. Утвърдените протоколи трябва да покажат колко точно откриват когнитивни нарушения и тяхната връзка с МСБ.

Невроизобразяване – основната му роля в изучаването на СКН досега е била да опише мозъка, а не да диагностицира промените. Различните изследователи използват разнообразни термини и дефиниции за мозъчните промени при лицата със СКН, което затруднява сравняването между проучванията. Затова работната група препоръчва използването на определени термини за морфологичните промени – големина на вентрикулите, обем и локализация на инфарктите, мозъчна атрофия, лезии в бялото мозъчно вещество; като оценяването им става съгласно изброени качествени и количествени скали.

Всички автори, започвайки от Nachinski подчертават необходимостта от формални, ясно дефинирани критерии за определяне на СКН.

Включването на повече тестове и данни от невропсихологията и невроизобразяването за всяка отделна етиологична подгрупа ще помогне да се дефинират специфични критерии (43).

Клиничните критерии за СКН и СД включват: (91, 45).

А. Когнитивен синдром, който включва и двата вида нарушение:

- Дисекзекутивен синдром: нарушение във формулиране на целите, инициация, планиране, организиране, последователност, изпълнение, промяна и поддържане на стратегиите.
- Паметови нарушения (могат да бъдат леки: нарушено отсрочено припомняне, сравнително съхранено разпознаване, умерено забавяне с относително по-малка тежест, подобряване на постиженията при подпомагане).

- Когнитивните нарушения показват влошаване от предишно по-високо ниво на функциониране и интерферират със сложни (екзекутивни) професионални и социални дейности.

Б. МСБ, която включва едновременно:

- Невроизобразяващи данни съответни за МСБ (от КТ или МРТ) и включващи множествени обширни мозъчни инфаркти, единичен мозъчен инфаркт със стратегическа локализация, множествени лакуни в базалните ганглии или бялото мозъчно вещество, изразени лезии на перивентрикуларното мозъчно вещество или комбинация от всичките (75, 119, 248).

- Наличие или анамнеза за неврологични симптоми, доказващи МСБ – хемипареза, централна лезия на лицевия нерв, екстрапирамидни симптоми, псевдобулбарен синдром, нарушение в походката, промяна в настроението, емоционална лабилност (75, 248).

В. Взаимовръзка между деменцията и МСБ, проявена чрез наличие на едно или повече от следното:

- начало на деменцията до три месеца след появата на клинично разпознат инсулт;
- внезапно влошаване на когнитивните функции или стъпалообразното, флукутиращо прогресиране на когнитивния дефицит.

2.3. Сърдечно-съдови рискови фактори

В съвременното общество настъпилите промени в начина на живот, намалената двигателна активност, постоянно увеличаващия се стрес водят до увеличаване разпространеността на съдовите рискови фактори, които пък повишават риска от допълнително увреждане на централната нервна система. Проучвания от предходните десетилетия показват, че наблюдаваните в по-късна възраст мозъчно-съдови промени са свързани със структурни и когнитивни нарушения. Откриването на началните стадии на мозъчно-съдова дисавторегулация може да доведе до превенция в прогресията на патологични състояния като СКН. Съответно концепцията за „мозък в съдов риск” подчертава важността за диагностицирането още на продромалните прояви на съдовите и метаболитни фактори, тъй като повечето от тях са лечими и трябва да се направи всичко необходимо за предотвратяване на сериозните усложнения, до които водят (45).

Има достатъчно научни доказателства за ефекта на съдовите рискови фактори върху структурните промени в мозъка и съответно тяхното отражение върху когнитивните процеси и нормалното страене. В днешно

време съвсем ограничен процент от населението има само един изолиран съдов рисков фактор като захарен диабет тип 2 (ЗД), артериална хипертония (АХ), затлъстяване и дислипидемия, в повечето случаи се открива комбинация от тях. Широко разпространение през последните години се установява за метаболитния синдром, в който рисковите фактори имат синергичен ефект, като честотата му се движи между 20% и 30% в световен мащаб и се увеличава с напредване на възрастта (115), съответно се увеличават неговите ефекти върху ЦНС и спомагат за развитие на мозъчно-съдова патология. Той се свързва с развитието на дементни прояви (295), фронто-субкортикални симптоми и влошено когнитивно представяне (81, 159). Също така води до лезии в бялото мозъчно вещество като белег за болест на малките съдове (38, 164, 217, 218). Предишни констатации показват, че той води до дискретни нарушения в бялото мозъчно вещество и специфичен невропсихологичен профил (260, 261, 262), резултат от хронична мозъчно-съдова дисавторегулация. Метаболитният синдром може да бъде продромална проява на СКН.

През последните години контролът върху рисковите фактори се фокусираше върху диагностицирането и лечението на изолирани фактори, като най-чести от тях бяха АХ, ЗД и дислипидемията. Сега вече клиничните препоръки са за по-широко обхващане на тези фактори и прилагане на комплексен подход с глобална съдова оценка на риска, за да се определят възможностите за лечение и превенция. Както вече посочихме, най-често пациентите имат повече от един рисков съдов фактор и те обикновено са свързани. Предполага се, че наличието на съпътстващ рисков фактор може да доведе до увеличаване на индивидуалния ефект на всеки един от тях. Затова, както и за да се оптимизира лечението на лицата с множество рискови фактори, трябва при всеки един пациент да се има пред вид общия съдов риск (184). Установени са голям брой различни маркери на сърдечно-съдовия риск. Така наречените класически рискови фактори се използват в клиничната практика за оценка на абсолютния риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване. Разработени са няколко критерии и коефициенти за определяне на общия риск от вероятен сърдечно-съдов инцидент, като те обикновено оценяват този риск за следващите 10 години. Сред най-използваните индекси за европейската популация са: Framingham coronary risk profile, Framingham risk profile stroke (66) и системната оценка на коронарния риск - Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (62). Всички изброени методи се базират на лесни за клинична оценка параметри – възраст, тютюнопушене, артериално налягане и серумни липидни нива. Това измерване помага да се оцени глобалния 10-годишен съдов риск. Този

глобален риск е повишен при групите пациенти, които вече са преживяли съдов инцидент, също при тези пациенти с рискови фактори, които самостоятелно носят по-висок риск - ЗД тип 1 и ЗД тип 2, а също и при тези с множество съчетани рискови фактори като метаболитен синдром. Всички тези пациенти могат да се разглеждат като група с общ много висок съдов риск и ако е необходимо да се осъществят съответни интервенции (5, 94, 184). Влиянието на съдовите рискови фактори върху ЦНС е изследвано в няколко проучвания и получените резултати все още се дискутират. Тук ще бъде представено влиянието на най-често срещаните съдови рискови фактори върху ЦНС и особено връзката със структурните промени и когницията при стареещия мозък.

Концепцията за СКН позволява да се идентифицират отделните фази на когнитивни нарушения при пациенти с МСБ, а също така и разкриване на предклиничната фаза, когато мозъкът е в т.нар. съдов риск. Bowler и Nachinski предлагат всеки пациент със съдови рискови фактори или МСБ да се разглежда като такъв с възможно СКН (43). Диагностицирането на тази ранна фаза ще позволи прилагането на нови програми за лечение и превенция, за да се намалят или избегнат бъдещи нарушения.

Наднормено тегло и затлъстяване

Мета-анализи от последните години сочат, че затлъстяването е независим рисков фактор за развитие на деменция, но авторите установяват, че индексът на телесна маса (ИТМ - BMI) следва обратнопропорционална U крива във връзка с този риск (34). West и съавтори (309) извършват изследване при възрастни лица, при които установяват, че BMI в началото е обратнопропорционално свързан с честотата на деменция и когнитивни нарушения без деменция през периода на проследяване (309). По-голямата обиколка на талията в началото на проследяването се свързва с повишена честота на деменция/когнитивни нарушения без деменция. Натрупването на подкожна мастна тъкан в корема в по-късна възраст може да увеличи риска от развитие на деменция, докато цялостното затлъстяване може да бъде протективно. Абдоминалното затлъстяване може да бъде свързано с влошено общо когнитивно представяне и екзекутивни дисфункции (37, 63, 118). Beudoun и съавтори (34), както и други автори предполагат, че както затлъстяването в късна възраст, така и поднормената охраненост, могат да имат кумулативен ефект върху когнитивното представяне (251).

Кио и съавтори (163) при сравняване на групи лица с нормално тегло, наднормено тегло и затлъстяване установяват обратнопропорционален U патерн по отношение на памет, мислене и скорост на обработка на различна информация. Нап и съавтори (121) установяват криволинейна зависимост

между обиколката на талията (WC) и промяната в когнитивните функции с течение на времето (оценени с критериите на CERAD - 195). Това показва, че прогнозираните промени в когнитивните функции са по-изразени в долната и горна граница на измерваната обиколка на талията.

Представянето при изпълнение на задачи, свързани с паметта и ученето се оказва свързано със затлъстяването. При клинично изследване е проследявана връзката на индекса на телесна маса (BMI) с ученето, вниманието и скоростта на обработка на информацията. Установено е, че по-високият BMI при включване се свързва с промени във вербалното обучение при проследяването (86). Данните показват, че мъжете със затлъстяване (но не и жените) показват по-лоши резултати при оценяване с глобални когнитивни скали, при тестове за оценка на зрителната репродукция, както и при теста за цифров обхват в прав ред.

Nilsson и съавтори (203) при проучване намират зависимост между телесното тегло и когницията (епизодична памет, семантична памет и пространствена ориентация). Авторите съобщават, че този ефект не е основен, но има влияние. Взаимодействието между наднорменото телесно тегло и възрастта се отразява върху епизодичната памет и пространствената ориентация; докато върху семантичната памет влияе връзката между наднорменото тегло и пола. При изследване на епизодичната памет в група на възраст > 70 год. се установява по-добро представяне при лицата с наднормено тегло. При изследване на пространствената ориентация резултатите при същата група са подобни, докато при групата пациенти на средна възраст има обратна зависимост. При оценяване на семантичната памет по-добри резултати са показани в групата с нормално тегло, но само за жените. Авторите подчертават, че част от ефектите на наднорменото тегло върху когнитивните процеси са свързани и с често съпътстващите артериална хипертония, захарен диабет и инсулт. Когато тези заболявания се контролират, то ефектът от затлъстяването е значително редуциран.

В няколко проучавния се съобщава, че повишеният индекс на телесна маса (BMI) в средна възраст се асоциира с повишен риск от деменция с напредване на възрастта и е независим от останалите съдови рискови фактори. В допълнение, открит е по-голям спад на BMI около 10 години преди началото на деменцията, като това е в съответствие с резултатите от проведени проучвания сред по-възрастни лица, предполагащи асоциация между този ускорен спад в BMI и последващото развитие на деменция (118). Ниският BMI в напреднала възраст може да бъде свързан с по-висок риск от деменция, но този понижен BMI и загубата на телесно тегло могат да се

интерпретират като маркери на предклинична фаза на деменция, особено когато се измерват по-малко от 10 години преди поставянето на диагнозата.

Артериална хипертония

Повишеното кръвно налягане е мощен рисков фактор за МСБ и има важна роля за съдовата и смесената деменция. Няколко проучвания привеждат доказателства, че неконтролираното повишено кръвно налягане в средна възраст се свързва с повишен риск от деменция в късна възраст. Популационни лонгитудинално проучвания при възрастни съобщават за връзка между артериалната хипертония и повишения риск от съдова деменция, докато взаимодействието с БА не е така отчетлива. При лица в напреднала възраст много ниското кръвно налягане също може да се асоциира с повишен риск от деменция. В подкрепа на връзката между повишеното артериално налягане с деменция, няколко лонгитудинални проучвания показват ефекта от антихипертензивното лечение за предотвратяване на когнитивния спад и деменция. Голямото проучване Rotterdam Study открива сигнификантно значимата роля от приложението на антихипертензивни медикаменти за редуцията на риска от деменция, и то специално на съдовата деменция (84). В проекта Kungsholmen Project използването на антихипертензивни медикаменти води до забавяне прогресията на когнитивния спад при дементни пациенти и редуцира риска от нови инциденти на деменция. Благоприятните ефекти на антихипертензивното лечение бяха потвърдени от допълнителни наблюдения, показващи че риска от когнитивен упадък и деменция сред хипертониците не е така изявен сред лицата, приемащи антихипертензивни медикаменти. Няколко рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания потвърждават част от тези резултати. Syst-Eur trial (99) показва, че при възрастни пациенти със систолна хипертония терапията с калциеви антагонисти редуцира случаите на деменция с повече от 50% за 4-годишен период. Проучването PROGRESS също показва, че антихипертензивната терапия при по-възрастни хора с анамнеза за инсулт или ТИА е свързана с намален риск от деменция и когнитивен упадък, особено при пациенти с рецидивиращи инсулти. Дългогодишната артериална хипертония може да бъде причина за клинично изяви и „тихи“ мозъчни инфаркти и да предизвиква лезии в бялото мозъчно вещество, всички тези лезии са свързани с когнитивни нарушения и съдова деменция. Освен това повишеното кръвно налягане има отношение и към невродегенеративните маркери в мозъка, което предполага, че то може да играе роля за по-бързото развитие на БА чрез ускоряване на невродегенеративните процеси или като причина за мозъчна атрофия.

В проучвания за влиянието на хипертонията върху когнитивните функции редица автори съобщават за връзката ѝ общо с когнитивните нарушения (151, 244), с лекото когнитивно нарушение без паметови смущения (238) и риска от деменция (168, 200). Други автори посочват такова влияние само когато АХ е проявена в съчетание с още съдови рискови фактори (127). Противоположно на тези изводи, Rosner и съавтори (230) в лонгитудинално проучване показват, че хипертонията в средна възраст не води до повишен риск от БА и когнитивни нарушения. Тя има връзка с повишения риск от СД само когато е асоциирана с изявата на други рискови фактори. Johnson и съавтори (142) в подобно проследяване на жени в менопауза установяват, че тези с АХ в началото на проучването са с повишен риск за ЛКН или възможна деменция. Oveishgaran и съавтори (214) показват, че хипертонията не води до влошаване на когнитивните функции.

Въпреки това се установяват прогресиращи нарушения до деменция сред лицата с хипертония, като тези когнитивни нарушения се проявяват с ексекутивни дисфункции, а не с паметови. Knech и съавтори (156) откриват, че систолното налягане води до 8% разлика в общото когнитивно представяне в групата на възраст 44-65 год., и само до 0,1% в късна възраст – 65-82 год. Те показват, че съвместната изява на няколко рискови фактора (възраст, тютюнопушене, серумен холестерол, гликиран хемоглобин HbA1c, BMI, C-RP) водят до същите проценти разлики. Освен това при пациенти с деменция, АХ води до по-тежък когнитивен дефицит във времето. При пациенти с БА Bellew и съавтори откриват, че риска от увеличаващ се когнитивен упадък е около 1,5 пъти по-висок при пациенти с БА и АХ в сравнение с нормотензивни пациенти, други автори също показват, че хипертонията е предиктор за по-бързо влошаване при тези лица (109).

Когнитивният профил при хипертензивни пациенти все още не е ясно детерминиран, но се предполага, че има нарушения в няколко когнитивни области. Специално в проучвания при сравняване на хипертоници на възраст 65-80 години с нормотензивна контролна група, се открива сред групата с хипертония спад във вниманието, скоростта на обработване на информацията, паметта и ексекутивните функции (301). При подобно изследване на пациенти на възраст между 70-89 години, разделени в същите групи Saxby и съавтори (253) установяват подобни нарушения. Visser и съавтори (51) откриват, че повишеното кръвно налягане има сигнификантно негативно значение върху ексекутивните функции при възрастните пациенти, докато при по-младите не се отразява. Gao и съавтори (105) откриват зависимост между хипертонията и когнитивния спад, специално при учене и припомняне на лист с думи от теста на CERAD. Van den Berg и съавтори

(290) заключават, че кръвното налягане е свързано с нарушения в паметта, скоростта на обработка на информацията, вниманието, зрительно-пространствената перцепция и праксис.

Група клинични проучвания показват противоречиви резултати при изследване връзката между измерваното кръвно налягане и когницията. Някои от тях намират позитивна асоциация, докато други не откриват сигнификантна разлика (76). Резултатите от лонгитудиналните проучвания са много по-значими и те показват влиянието на повишеното кръвно налягане за когнитивните нарушения (36). Има много малка разлика в ефекта на хипертонията при лица на средна възраст в сравнение с лица в напреднала възраст.

Дислипидемии

Дислипидемията като независим рисков фактор не е достатъчно добре проучен и резултатите от проучванията са противоречиви. В дефиницията се включват атипичен или патологичен липиден профил. Конкретно, ще обсъдим ефектите на повишеното ниво на триглицериди, ниското ниво на високоплътностните липопротеини (HDL) и общия холестерол.

Ефектът на триглицеридите върху когнитивните функции вече е описван в предишни проучвания като се отчита времето за реакция, менталния контрол и задачите за изследване на вербалната флуентност (130). В 10-годишно проспективно проучване нивото на триглицеридите при включването е свързано с представянето на вербалните възможности, като тази връзка е по-силно проявена при носителите на аполипопротеин allele $\epsilon 4$ (70). При пациентите със захарен диабет 2 тип има обратна връзка между повишените нива на триглицеридите и скоростта при обработка на информацията и реакционното време. Предполага се, че наблюдаваното високо ниво на триглицеридите при тези пациенти допринася за развитието на когнитивно нарушение, като този ефект е независим от ефекта на контрола на кръвните нива на глюкозата.

За връзка между повишения в средна възраст холестерол и по-високия риск от деменция в старческа възраст се съобщава в няколко проучвания, но такава не е посочена в проучването Honolulu–Asia Aging Study. Откритите асоциации между нивото на холестерола в късната възраст и проявите на деменция обаче са противоречиви. Няколко от тези проучвания сред възрастни хора намират повишен риск от СД и смесена деменция, асоцииран с повишени нива на общия холестерол и на LDL-холестерола, докато други изследвания не намират такава връзка и дори в едно от тях се установява обратна зависимост между общия холестерол и риска от деменция и СД. При дългосрочно проследяване на 8006 мъже американци от японски произход се

открива понижаване на общия серумен холестерол поне 15 години преди началото на деменция. В допълнение, експериментални студии предполагат възможната роля от приложението на статини за намаляване на нивата на холестерола и за редуциране риска от развитие на деменция, но това все още не е потвърдено в клинични проучвания. Така че високият серумен холестерол като рисков фактор за деменция все още не е доказан.

Високото ниво на холестерола в зряла възраст (153), както и редуцията му в последствие (267), е свързано с повишен риск от поява на леко когнитивно нарушение в процеса на стареенето. Хиперхолестеролемията се свързва с влошено когнитивно представяне при жени в постменопаузална възраст (312). Muldoon и съавтори (197) установяват, че високото ниво на холестерола в средна възраст води до ниско ниво при вербално представяне. Аналогично в 18-годишно проследяващо проучване Mielke и съавтори (191) съобщават, че непушачи с висок общ холестерол през последните години на проследяване имат по-нисък риск за развитие на деменция. Проучвания при фамилна хиперхолестеролемиа показват, че тези пациенти (с висок общ холестерол, високо ниво на LDL-холестерол и на триглицериди) имат по-лош невропсихологичен профил в сравнение с контролната група. Освен това тази група пациенти има по-голяма вероятност да развие леко когнитивно нарушение спряма контролите. По-конкретно, пациентите с фамилна хиперхолестеролемиа показват лоши резултати при изследване с MMSE и при тестове за нарушение на паметта. Нивото на холестерола като независим фактор води до лоши резултати при Trail Making Test – B (319). Използването на статини се асоциира с по-добра когниция, но тази връзка не е сигнификантна, след коригиране на други фактори. Van Vliet и съавтори (296) съобщават, че приложението на статини води до по-добри когнитивни функции в cross-sectional и краткострочни проследяващи проучвания, докато рандомизирани контролирани проучвания и изследвания показват, че статините не повишават риска от когнитивни нарушения.

По отношение на HDL-холестерола и различните ефекти, които той проявява, няколко проучвания съобщават за негов протективен ефект за предотвратяване развитие на ЛКН. При изследване на група възрастни лица, само ниското ниво на HDL-холестерола и повишеното кръвно налягане се оказват сигнификантно значими фактори, обясняващи когнитивните нарушения и субкортикалните увреждания (107). Atzmon и съавтори (23) откриват позитивна корелация между HDL-холестерола и общото когнитивно представяне при изследване с MMSE на 95-годишни хора. От друга страна, някои проучвания показват, че нито нивото на общия

холестерол, нито това на HDL-холестерола в процеса на стареене имат връзка с последващо развитие на БА (171). Други автори също не намират връзка между липидния профил и когнитивните функции език, памет и зрително-пространствени възприятия (237). Teunissen и съавтори не намират връзка между общия холестерол и когницията при проследяване, въпреки че показат сигнификантно значима връзка между прекурсорите на холестерола (латостерол и ланостерол) и паметовите възможности при включването и последващия период на проследяване. В заключение, cross-sectional проучвания, включващи възрастни пациенти, показват зависимост между високото ниво на HDL-холестерола и ниския риск от деменция или по-добро когнитивно представяне. Но повечето проучвания с продължително проследяване не откриват връзка между HDL-холестерола и когницията. Следователно, на този етап не съществуват убедителни доказателства за благоприятния ефект на HDL-холестерола и риска от развитие на деменция или когнитивен упадък в късна възраст (296).

Противоположно на предходните посочени резултати Henderson и съавтори (131) посочват, че високите нива на LDL-холестерола, и повишаването на общия холестерол и LDL-холестерола през последните 8 години се свързат с по-добро паметово представяне. Съответно други автори също показват, че високите нива на холестерола са свързани с по-добро представяне в различните когнитивни функции като зрително-пространствено възприятие (197) и реакционното време. Zhang и съавтори (321) намират връзка между общия холестерол и резултатите от невропсихологичните тестове за краткосрочна памет и скоростта при планиране и систематизиране на двигателния акт при лица на възраст 20-59 год. Отчита се, че ниският серумен холестерол се асоциира със забавяне скоростта на обработка, специално при мъжете на средна възраст. Тази връзка е независима от останалите социо-демографски или съдови рискови фактори.

За тези противоречиви резултати има няколко причини. От една страна, в предишни проучвания липидният профил е определян чрез различни методи. Общият холестерол е измерван като комбинация от няколко вида; връзката между общия холестерол и когнитивните функции съобщавана в част от тези проучвания може да бъде резултат от увеличаване или намаляване на HDL-холестерола и LDL-холестерола, или комбинация от двата ефекта. От друга страна, ефектът на нормалното стареене върху тези резултати също трябва да се отчита. Липидният профил може да въздейства по различен начин върху когницията в зависимост от отделните възрастови периоди. Reynolds и съавтори (242) намират, че ефекта на липидите и

липопротеините върху когницията е най-добре изявен преди 65-годишна възраст, специално при жените. Ниските нива на триглицериди и на аполипопротеин В (apoB), както и високият HDL-холестерол водят до общо по-добри когнитивни способности, специално за вербалното представяне; докато при мъжете липидите имат по-малко предиктивно значение. В същото проучване са анализирани разликите в липидния профил на 21 двойки разнородни близнаци за изявата на деменция. Авторите заключават, че засегнатият близък има сигнификантно по-високи нива на общия холестерол и apoB от незасегнатия. Van Vliet и съавтори (296) представят комплексен анализ на тази тема и обобщават, че повишеният в средна възраст общ холестерол се асоциира с повишен риск от ЛКН и деменция, докато тази връзка в късна възраст не е съвсем ясна.

Резултатите от последните проучвания предполагат, че ефекта на липидите върху когницията зависи от други съпътстващи фактори, като напр. изява на възпаление. В съответствие с това Van den Kommer и съавтори в лонгитудинално проучване съобщават за връзка между ниското ниво на LDL-холестерола и повишените триглицериди с когнитивните функции при 6-годишно проследяване при лица над 65 години, като се фокусира върху модифициращия ефект на възпалението, измерван чрез маркерите С-реактивен протеин, α -антихимотрипсин. Отчита се негативен кумулативен ефект от ниския LDL-холестерол, също от повишените триглицериди и увеличените антиинфламаторни маркери върху паметовото и общо когнитивно представяне.

Захарен диабет

Дългогодишният захарен диабет е много значим рисков фактор за сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания. Затова не е изненадващо, че се съобщава както в лонгитудинални проучвания, така и в систематичните прегледи, за повишен риск от съдова деменция при лицата с диабет. В Ротердамското проучване се показва връзка между захарния диабет и повишения риск от двата типа деменция - съдова и дегенеративна. В проекта Kungsholmen също се показва, че лекият диабет или нарушеният глюкозен толеранс също водят до повишен риск от деменция. Добре известно е, че диабетът причинява микро- и макроангиопатия, но връзката му с деменцията може да бъде като директен ефект на хипергликемията за невродегенеративни промени и атрофия на медиалния темпорален дял, или като ефект от хиперинсулинемия, или от свързаните с диабета коморбидни заболявания като хипертония и дислипидемия.

Редица автори предполагат, че диабета и инсулиновата резистентност могат да предизвикат когнитивни и структурни промени. Повишената

сутрешна кръвна захар се свързва със СД и БА (53), също така диабетът се свързва с повишен риск от СКН (181) и с риск от прогресия на ЛКН до деменция (298). Нарушеният глюкозен толеранс и повишената кръвна захар на гладно са проява на инсулинова резистентност. Лонгитудинални проучвания показват, че такива глюкозни нарушения са свързани с по-слабо общо когнитивно представяне (MMSE) и влошена краткосрочна памет за тригодишен период на проследяване (295). Други студии показват, че глюкозният интолеранс има отношение към вербалната флуентност (146). Те подчертават, че когнитивните нарушения се откриват, когато нарушеният глюкозен толеранс персистира през целия период на проследяване. Няколко изследвания показват, че нарушенията в глюкозата на гладно са свързани с процесите на обработка, вниманието, вербалната флуентност и паметта при жени-диабетички (313). Други проучвания не са съгласни с тези предположения и не намират доказателства за връзка между нарушения глюкозен толеранс и когницията (162). В съответствие с тези негативни резултати Euser и съавтори (92) установяват, че при участниците без анамнеза за диабет, но с повишена глюкоза на гладно тези отклонения не са свързани с нарушения в когнитивните функции. Въпреки това, при включването пациентите с диабет имат по-лошо когнитивно представяне в сравнение с участниците без анамнеза за диабет.

Общото когнитивно нарушение оценявано със скринингови тестове (114, 127) показва увреждане в специфични когнитивни области при пациентите с диабет (185). Освен това диабетът е независим предиктор за когнитивен упадък при възрастното население (299). Захарният диабет 2 тип води до специфични когнитивни нарушения – забавяне скоростта на обработка на информацията при пациенти на средна възраст и в напреднала възраст (161). Подобна зависимост се установява между нивата на гликирания хемоглобин и скоростта на обработка на информацията при пациенти с диабет 1 тип (79). Допълнително някои студии показват дефицит в екзекутивните функции (199, 290), работната (268) и декларативната памет (49, 50) при възрастни диабетици. Нови проучвания показват значима диференциация в екзекутивните функции и скоростта на обработка при диабетици. Авторите наблюдават тенденция на влошено изпълнение при възрастни диабетици, но този ефект не е толкова силно изявен. Те предполагат, че ефектът е константен през годините или поне за периода на проследяване (316).

Други изследвания откриват, че диабетици над 85 год. показват не толкова изразен когнитивен дефицит (290). Бъдещи изследвания биха могли да изяснят възможен селективен или даже протективен ефект на повишените

нива на глюкоза при много възрастни. Някои автори предполагат, че може да съществува обратнопропорционална връзка между възрастта, диабета и когнитивните функции с максимален ефект между 65-75 години и последващ спад на тази зависимост (157).

Метаболитен синдром

Метаболитният синдром се дефинира като съвкупност от съдови рискови фактори включващи: затлъстяване (по-специално висцерално затлъстяване с отлагане на прекомерно количество подкожна мастна тъкан, засягащо предимно областта на коремната стена и талия), дисгликемия, нисък HDL-холестерол, високи нива на триглицериди (TG) и артериална хипертония. Съчетанието на тези рискови фактори е познато от десетилетия. Напоследък интересът е насочен към възможното участие на инсулиновата резистентност като свързващ елемент, въпреки че патогенезата и все още подлежи на изясняване. Това се отнася и за точното дефиниране на диагностичните критерии. Независимо че точните механизми за развитието му не са напълно изяснени, за етиологични се приемат генетични фактори и изменяеми външни фактори като начина на хранене и заседналият живот.

Метаболитният синдром е описан за първи път през 1988 год. от Reaven (236). В началото в този синдром се включват хипертония, хипергликемия и хиперурикемия. В последствие се установява, че увеличената подкожна мастна тъкан на корема може да доведе до развитие на диабет и свързани с него заболявания. Дефиницията се променя в годините, като се говори за Синдром X или синдром на инсулинова резистентност (236). Сега най-разпространеното название е метаболически синдром, като определящите критерии се ревизират от различните научни организации (18, 116). Компонентите на метаболическия синдром са: дислипидемия; артериална хипертония; затлъстяване; хиперинсулинемия и инсулинова резистентност; отклонения в глюкозната хомеостаза (намален глюкозен толеранс, повишена гликемия на гладно, захарен диабет тип 2); дефекти в хемореологията (повишен фибриноген) и хронично възпаление (C-RP). Метаболитният синдром не винаги се наблюдава в пълния му вид. Изброените му компоненти представляват самостоятелни рискови фактори и водят до повишен риск от развитие на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания. Названието и характеристиките на метаболическия синдром са обект на множество дискусии, симпозиуми и работни срещи по целия свят. Големият брой определения на метаболическия синдром са свързани с объркване и невъзможност да бъдат сравнявани резултатите от клинични проучвания, както и да бъдат определяни точно пациентите с повишен риск. Това наложи необходимостта от създаване на единна унифицирана

дефиниция. Постигнато е съгласие, че абдоминалното затлъстяване не трябва да бъде задължителен фактор за поставяне на диагнозата, но то е част от общо 5 рискови фактора, наличието на 3 от които е достатъчно за диагностицирането на метаболитен синдром. Препоръчаното определение за клинична диагноза включва:

- повишена обиколка на талията – за европейската популация: ≥ 94 см за мъже, ≥ 80 см за жени;
- повишени нива на триглицериди $\geq 1,7$ mmol/l (или прием на медикаменти за повишени триглицериди);
- намалени нива на HDL-холестерол: $\leq 1,0$ mmol/l за мъже; $\leq 1,3$ mmol/l за жени (или прием на медикаменти за намалено ниво на HDL-холестерол)
- повишено артериално налягане: систолно ≥ 130 и/или диастолно ≥ 85 mm Hg (или прием на антихипертензивни медикаменти при анамнеза за хипертония);
- повишена плазмена глюкоза на гладно: $\geq 5,6$ mmol/l (или прием на медикаменти за повишена плазмена глюкоза).

Разпространението на метаболитния синдром в световен мащаб е високо и се увеличава прогресивно. Това увеличаване е пряко свързано и със застаряването на населението. Последните проучвания говорят за пандемия поради неговата честота – между 20% и 30% сред населението в света (115). За Европа има публикувани данни, базирани на метаанализ на 7 големи епидемиологични проучвания. Използваните диагностични критерии в Европа (DECODE) се базират на различни дефиниции при определяне разпространението на метаболитния синдром. При прилагане критериите на Международната диабетна федерация (IDF), които определят затлъстяването като основен фактор за диагнозата (117), честотата на метаболитния синдром е между 27% и 35,9% за мъжете и между 19,7% и 34,1% за жените. Тези резултати са по-високи в сравнение от получените при използване на други критерии. Това се дължи на факта, че при IDF е определена много по-ниска стойност на обиколката на талията. При болните с метаболитен синдром 91% от мъжете и 90% от жените имат хипертония; процентите на хипергликемията са съответно 73% и 64%; за повишени триглицериди и/или нисък HDL-холестерол 77% и 77% съответно. По отношение на разпределението във възрастовите групи, при мъжете честотата нараства до 60 години и след това остава стабилна, а при жените трайно нараства с възрастта, без ясно дефиниран праг.

Метаболитният синдром се свързва с проявата на патологични процеси, водещи до повишена клетъчна токсичност и възпаление, обуславящи

повишения риск от съдови заболявания. До сега има малко доказателства, че той има връзка с увреждането на ЦНС. Наличието на съдови рискови фактори се свързва с нарушение в регулацията на мозъчното кръвообръщение. Напоследък някои автори предполагат, че метаболитният синдром е свързан с мозъчно-съдови промени и когнитивни нарушения главно в процеса на стареене.

Различни автори развиват хипотезата за ефекта на метаболитния синдром върху когницията. През 2000 год. е публикувано лонгитудинално проспективно проучване от 1965 до 1991 год., което отчита корелацията между метаболитния синдром при включването (когато пациентите са на възраст $55,8 \pm 4,7$ год.) и изявата на деменция 25 години по-късно (при средна възраст $77,8 \pm 4,6$ год.) (145). Последващи проучвания показват, че възрастни лица с диагностициран метаболитен синдром имат по-тежки когнитивни нарушения, оценявани с MMSE, сравнени с лицата без метаболитен синдром (314).

Отделно от доказателствата за цялостно когнитивно нарушение, няколко студии съобщават за конкретен когнитивен дефицит, свързан с метаболитния синдром. В лонгитудинално проучване с 3-годишен период на проследяване, пациентите с метаболитен синдром показват промени в разпознаването. В проспективно проучване при жени над 60 години се установява висок процент на когнитивни нарушения сред лицата с диагностициран метаболитен синдром в сравнение с групата, които не са диагностицирани (169). Други проучвания съобщават, че общият риск от когнитивен спад се увеличава с 23%, освен това се откриват намаляване в скалите за семантична памет и възможностите за обучение (315).

В 12-годишно лонгитудинално проучване при жени на възраст между 60-70 години се посочва, че жените покриващи критериите за метаболитен синдром при включване имат 4,7 пъти по-висок риск за влошаване на паметовите способности, оценявани чрез тестове за заучаване и припомняне на думи при последващото проследяване. Авторите обаче не откриват връзка между метаболитния синдром и общата когнитивна оценка при MMSE, както при скоростта на обработване на информацията (159). В друго проучване с 1183 възрастни лица авторите пък откриват връзка между метаболитния синдром и процесите на обработка, както и при паметта - непосредствено припомняне и общото когнитивно ниво (MMSE) (81).

Други проучвания свързват метаболитния синдром със забавяне скоростта на обработка и дефицит в екзекутивните функции. Van den Berg и съавтори (291) изследват две групи от пациенти, едната – със захарен диабет тип 2 и другата – в предиабетен стадий (покриващи критериите за

метаболически синдром); като намират че и двете групи имат нарушение на вниманието, ексекутивните функции и скоростта на обработка в сравнение с контролите. Съответно, в проучването на Fergenza и съавтори пациентите със затлъстяване и тези с метаболически синдром имат по-лоши резултати при комбинирано оценяване на Trail Making Test (ТМТ-В - ТМТ-А/ТМТ-В) в сравнение с контролната група. Метаболическият синдром също така се асоциира с фронто-субкортикални увреждания при стареенето (249), по-изразена функционална зависимост при изпълнение на ежедневните дейности, депресия, когнитивни нарушения и влошено качество на живот при индивиди над 60 години.

Връзка между когнитивните нарушения и метаболическият синдром е описана при популация от лица под 75 години. Обратно, при възрастни над 85 години Van den Berg (292) съобщава, че наличието на метаболически синдром води до забавяне на когнитивния упадък. Други проучвания показват липсата на когнитивен дефицит (167, 169) или липсва статистически значима разлика (106). Lee и съавтори (169) показват, че метаболическият синдром няма връзка с общата оценка на MMSE, като резултатите са коригирани спрямо възрастта, образованието и пола.

Предсърдно мъждене

Предсърдното мъждене (ПМ) като вид сърдечна аритмия нарушава ефективността на сърдечната дейност и се отразява върху функционирането на ЦНС чрез намаления сърдечен дебит и влошената мозъчна хемодинамика (224), а също и повишен тромбоемболически риск (27) и по този начин води до когнитивни нарушения и деменция. Предполага се, че ПМ има връзка с деменцията, въпреки че клинични изследвания не намират връзка между него и когнитивните функции при възрастни със запазена когниция. Проучване на Park (215) сравнява две групи възрастни: с ПМ и с нормален сърдечен ритъм и не открива връзка между ПМ и когнитивните функции. Последващо тригодишно проследяване на същите групи също не открива разлика в когнитивното представяне (216, 217). Обратно, други проучвания посочват такава зависимост. Ravaglia и съавтори проследява група с ЛКН и открива, че ПМ се среща в доста по-висока честота при пациентите, които развиват деменция в следващите 3 години. Тази изследователска група разширява изследването в последваща много по-голяма група участници с ЛКН (при проследяване още 2,8 год.) и такива с нормална когниция (при проследяване още 3,8 год.) (100). Аналогично на първоначалното проучване и тук пациентите с ЛКН, които развиват деменция имат много по-висока честота на ПМ в сравнение на тези с ЛКН, при които няма прогресия. Въпреки това ПМ не се асоциира с развитие на деменция при контролната група (100). Тези

последващи констатации, че ПМ не е свързано с когнитивен спад сред недементни възрастни е в съответствие с данните на Park и съавтори (217). Епидемиологичните данни от Rotterdam Study откриват, че СД и БА са повече от два пъти по-чести при възрастни с ПМ в сравнение с тези без ритъмни нарушения (213). Тази зависимост е по-добре изявена при жените. Въпреки това ПМ се свързва също с когнитивни нарушения и при възрастни мъже (85, 150, 151). Данните от Framingham Heart Study показват, че мъжете с ПМ имат по-лошо представяне при оценка на вербалната и зрително-пространствената памет, скоростта на обработка и зрителния интегритет (85). В италианско проучване сред възрастни мъже и жени Di Carlo и съавтори (80) съобщават, че сред участниците с когнитивни нарушения (но без деменция) е значително по-висока честотата на ПМ в сравнение с групата със съхранени когнитивни функции.

Въпреки че ПМ е често усложнение на съпътстващо сърдечно заболяване (миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и клапни увреди), възможно е зависимостта между него и когнитивните нарушения да се опосредства от основното сърдечно страдание. Едновременната изява на тези сърдечно-съдови заболявания усложнява хода им и затруднява установяването на зависимост между сърдечното заболяване и деменция при лонгитудинално проследяване. Въпреки това, студии изследващи лонгитудинални връзки между ПМ и неврологичните последици могат да представят важни патофизиологични механизми за тях.

Миокарден инфаркт

Миокардният инфаркт (МИ) води до рязко спадане на сърдечния дебит, редукция на мозъчния кръвоток и микроемболизация. Макар и ограничени, актуални данни при модели на животни предполагат наличие на невробиологични промени след МИ, включващи клетъчна апоптоза в префронталната кора и хипоталамуса. Наличието на атеросклероза преди МИ също може да води до мозъчни увреждания чрез комплексни механизми – генетични фактори, липидна пероксидация и оксидативен стрес (210). Заедно тези механизми за поражение на ЦНС могат да бъдат теоретична основа за емпирични проучвания на връзката на МИ и коронарната артериална патология с когнитивния спад и деменция. Резултатите от малки клинични проследявания посочват връзката на МИ с риска от развитие на СД. Tresch и съавтори съобщават, че при пациенти с мултиинфарктна деменция е по-висока честотата на преживян МИ в сравнение с пациенти с БА. В контролирано проучване сред японски мъже Watanabe и съавтори демонстрират, че тези със СД имат сигнификантно по-висока честота на отлагане на атеросклеротични плаки и увеличение на интима-медия индекс в

каротидите в сравнение с пациентите с БА. Тези автори наскоро разшириха своите предварителни изводи обобщавайки, че изявата на атеросклероза е сигнификантно увеличена сред японските мъже и жени със СД в сравнение с лицата на същата възраст без деменция (25). Въпреки че по-изразената атеросклероза вероятно участва в патогенезата и прогресията на деменцията, необходимо е в бъдещи изследвания да се изяснят тези взаимни връзки.

Епидемиологични проучвания в тази област подкрепят клиничните находки, свързващи МИ и атеросклерозата с промени в ЦНС. Данните от проучването Bronx Aging Study показват, че жените с анамнеза за прекаран МИ имат 5 пъти по-голяма вероятност за деменция, отколкото техните връстнички без прекаран МИ (22). В голямо италианско проучване Di Carlo и съавтори (80) установяват при възрастни с когнитивни нарушения значимо по-висока честота на преживян МИ в сравнение с лица на същата възраст и нормална когниция. Епидемиологичните данни от Rotterdam Study показват, че по-изразената атеросклероза на каротидите и големите съдове на крайниците води до по-висока честота на деменцията (134). По-нови данни от Cardiovascular Health Study, базирайки се на резултатите от Rotterdam Study показват, че дебелината на стената на общата сънна артерия е свързана с изява на деменция при проследяване за 5,4 години (202). Взети заедно, анамнезата за преживян МИ и изразената атеросклероза водят до повишен риск за деменция. Според експерименти при животни възможен механизъм за тази връзка е настъпването на апоптоза на невроните като последица на острия МИ.

За изясняването на сложните взаимоотношения между сърдечната дейност и мозъчните функции са необходими бъдещи научни изследвания.

Има много общи рискови фактори свързани със ССЗ, когнитивни нарушения и деменция (128, 154, 180). Идентификацията на субклиничните рискови фактори и ранното им повлияване е друга важна насока за развитие и осъществяване на ефективна превенция на усложненията им, тъй като това е следваща стъпка за превенция на деменцията. Проведени проучвания показват, че успешното модифициране на сърдечно-съдовите рискови фактори могат да доведат до значителна редукция на проявите на деменция. Успешното повлияване на АХ е свързано с намаляване честотата на СД (149). В клинично проучване Forette и съавтори показват, че лечението на АХ води до 50% редукция честотата на деменция при 5-годишен период на проследяване. Всичко това подчертава изключителната важност на идентифицирането и повлияването на съдовите рискови фактори за редуциране на функционалната инвалидизация и превенция на деменцията.

В днешно време разпространяващият се заседнал начин на живот и намалена физическа активност водят до повишена изява на съдовите рискови фактори. Очевидно е и тяхното влияние върху ЦНС. Бъдещите изследвания трябва да се насочат към разработване на специфични модели на възможните структурни увреди, които да спомогнат за откриване на предклиничните стадии на поразяване на различните когнитивни области. Известните досега данни показват изключителната значимост от комплексния ефект на тези фактори, както и необходимостта от повлияване на всеки един от тях. Профилактиката и лечението им ще може да доведе до намаляване риска от възрастово увреждане на ЦНС и подобряване качеството на живот на възрастното население, което прогресивно нараства в съвременното общество.

2.4. Невроизобразяване при съдова деменция

Невроизобразяването революционизира нашето разбиране за СД и съответно нейното повлияване. На най-елементарно ниво, то помага да се установят налични мозъчно-съдови лезии. Новите достижения и възможностите на различните техники помагат да се разкрият механизмите, чрез които съвкупността от съдовите фактори и мозъчните лезии водят до прояви на СД. Тези невроизобразителни характеристики се включват в различните диагностични критерии за СД (90, 248). Тъй като точността на клиничната преценка може да варира при изследване в различни центрове, изобразителните критерии гарантират по-голяма достоверност и сравнимост при диагностицирането. Както ще се посочи по-нататък част от тези находки могат да се използват като индикатор за прогресия на когнитивния спад (198) и да помогнат за терапевтични въздействия (72). Освен това беше развита хипотезата, че прогресията на промените в бялото мозъчно вещество (БМВ), установявана чрез МРТ, може да показва не само прогресията на болестта, но и да се използва като заместващ маркер при клинични проучвания при болест на малките мозъчни съдове (258). Използваните изобразителни техники и методи при СД зависят: първо от техните възможности да откриват и измерват мозъчните абнормности, имащи отношение към деменцията и второ – от възможностите и опита на отделния център.

Основните характеристики при невро-изобразяването, които са свързани с проявите на съдова деменция са:

- типа и разпределението на артериалните лезии;
- типа, размера, локализацията и броя на мозъчните съдови лезии (хеморагия, инфаркт в съответен съдов басейн или в гранична зона, «тихи» инфаркти, лакуни или лезии в БМВ);
- тежестта и разпределението на мозъчната атрофия (корова, подкорова или регионална);
- тежестта и патерна на мозъчния кръвен ток, глюкозния и кислороден метаболизъм;
- вазоактивността на мозъчните съдове.

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

Рутинната КТ е в състояние да предостави важни данни, свързани със СД. Въпреки бързото развитие на МР техники, КТ остава основна важна модалност при изследването на СД поради ниската си цена, широкото разпространение и достъпност, лесното осъществяване и интерпретация. Ограниченията и са свързани с недобрата визуализация на малките инфаркти и инфратенториалните лезии. Освен това оценяването на темпоралната област въпреки че е възможно (141), обикновено се затруднява от наслагването на костни артефакти; а коронарните срезове, които са по-информативни за медиалния темпорален дял и хипокампа, са по-трудни за осъществяване. Пред вид бурното развитие на КТ техники, част от тези ограничения са преодолими, напр. при мултидетекторните томографи много малките инфаркти могат да се открият при налична висока пространствена разделителна способност. Стандартните методи за диагностика на инсулти са също така приложими и при изследване за СД. Приложението на контрастно вещество няма съществена роля, освен в случаите за изключване на малигнен процес.

За диагностицирането на СД невроизобразяването играе важна роля, тъй като е необходимо да се докаже наличието на МСБ. Липсата и е сигурно доказателство и най-важна характеристика при образното изследване на мозъка за разграничаване на СД от БА. Критериите, приети от National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) са най-често използваните радиологични в комбинация с клиничните, за диагностика на СД (248). СД е хетерогенно заболяване и различни мозъчно-съдови промени могат да доведат до развитието на СД.

между предна и средна мозъчна артерия, а при задна (париетален дял) – корово между средна и задна мозъчна артерия. За да се приеме, че тези обширни инфаркти имат значение за диагнозата на СД, те трябва да са локализирани в доминантната хемисфера или при прояви от басейна на предна мозъчна артерия – да са двустранни. Наличието на такива инфаркти в недоминантната хемисфера не са достатъчно образно доказателство за диагнозата СД.

Увреждане на малките съдове

Болестта на малките мозъчни съдове също е отговорна за развитието на СД. Обичайно този тип деменция се нарича болест на Binswanger в случаите на тежко изразена левкоарайоза или лакунарен статус, когато се откриват множество лакуни. NINDS-AIREN критериите приемат множествените лакуни, обширните лезии в БМВ и двустранните таламични лезии като достатъчни за диагнозата СД. В днешно време се приема, че болестта на малките съдове заема най-големия дял в структурата на СД и всъщност специфичните диагностични критерии са формулирани за диагностицирането на подкоровата исхемична СД (91).

Промени в бялото мозъчно вещество

Хиперинтензните зони в БМВ се установяват при изследване с МРТ - T2 и FLAIR. Използваните синоними са лезии на БМВ или промени на БМВ. На КТ промените в БМВ също могат да се наблюдават, когато са по-тежки, но тук се представят като хиподенсни и се означават като левкоарайоза. Тези изменения се увеличават прогресивно в годините и са честа находка при възрастни лица. Те могат да бъдат свързани с дискретни когнитивни нарушения, депресивни симптоми и двигателен дефицит. Пациентите с деменция имат повече лезии в БМВ в сравнение със здрави възрастни, а при тези със СД измененията в БМВ са по-големи отколкото при другите типове деменция (27). Необходимо е поне в 25% от цялото БМВ да са настъпили описаните промени (248).

Промените в БМВ се откриват около латералните вентрикули (перивентрикуларни лезии) и в подкоровите области (субкортикални или дълбоки лезии). Перивентрикуларните промени обичайно са представени като фронтални и окципитални шапки и като ленти на латералната част. Често наблюдаваните при здрави възрастни тънки линии или хало около вентрикулите не са от съдов произход и са без клинична изява. Подкоровите лезии могат да бъдат пунктиформни, да конфлуират или да се сливат дифузно в даден голям регион. Предполага се, че перивентрикуларните и подкоровите лезии имат отделна етиология и съответно специфични клинични последици. Те могат да бъдат оценявани чрез зрителни скали или

чрез волуметрични методи. Съществуват напълно автоматизирани методи за измерване обема на лезиите в БМВ, но те изискват изключително високо качество на сканиране и в някои случаи интервенционална намеса. Предимството им е, че осигуряват изключително точни данни за обема на лезиите. Зрителните оценъчни скали предлагат достъпна алтернатива за определяне тежестта и локализацията на тези промени. Те осигуряват бърза и сигурна информация, когато се използват от опитен изследовател. Освен това не изискват последваща сложна обработка на изображението и са приложими при сканиране с по-ниска резолюция. Ето защо те са широко разпространени и се използват в клиничната практика. Оказва се, че данните от двата вида измерване са сравними като дори предимство имат по-опростените визуални рейтингови скали. Има множество такива скали за оценка на тежестта и разпределението, различаващи се в отделни аспекти (254, 255). Сред най-опростените и лесно приложими е скалата, разработена от Fazekas (95). Подкоровите лезии са разделени на: леки (пунктиформени), умерени (сливащи се в малки участъци) или тежки (конфлуирани), перивентрикуларните също са разпределени в отделна 4-степенна скала. В следващите години се полагат усилия за създаване на нова рейтингова скала, която да комбинира предимствата на няколко от съществуващите. Разработена е скала за оценка промените на БМВ, свързани с възрастта (ARWMCs) с приложение при КТ и МРТ (306). Други широко разпространени скали за оценка на тези лезии (ARWMCs) са тези на Manolio, Fazekas и Schmidt, Scheltens (95, 184, 254, 257). Скалата на Scheltens е лесно приложима, адаптирана от тази на Fazekas, като отделно се описват наличието на лезии перивентрикуларно и съответно в БМВ в следните анатомични региони: фронтално, париетално, окципитално, темпорално, инфратенториално и базални ганглии, разделени за лявата и дясна хемисфера. Максималната оценка е 30. За покриване на 25% от NINDS-AIREN критериите е необходимо да има поне 2 оценки от 2 и 2 оценки от 3 в лявата и дясната фронтална и парието-окципитална област.

Лакуни

Лакуните са малки подкорови инфаркти с размери 3-20 мм в диаметър, разположени в териториите, кръвоснабдявани от малките перфорантни артерии. Представят се като кръгли или овални лезии с ликоворо-подобна плътност. Откриват се в базалните ганглии, капсула интерна, таламус, парамедианно и латерално в ствола, корона радиата и центрум семиовале. Могат да са клинично «тихи» или свързани с анамнеза за ТИА или инсулт. Лакуните в таламуса заслужават специално внимание, тъй като той има ключова роля в много когнитивни функции и относително малки лезии в тази

структура могат доведат до значим когнитивен дефицит. За поставяне диагноза СД е необходимо наличието на мултиплени лакуни (поне 2) в базалните ганглии и фронталното БМВ. Лакуните трябва да се разграничават от Вирхов-Робин пространствата, които обичайно се срещат около вертекса и предната комисура, в близост до субстанция перфората. Те представляват дилатирани периваскуларни пространства.

Невродегенерация

Атрофията на мозъка обикновено се разглежда като доказателство за невродегенеративно заболяване. Конкретно атрофията на медиалния темпорален дял и то на хипокампа, се счита като показателна за БА. Обемът на хипокампа се свързва с тежестта на патологията от Алцхаймеров тип. Има обаче достатъчно доказателства, че хипокампа атрофия не е изключително специфична за БА. Тя може да бъде открита и при други типове деменции, включително СД, подобни невронални загуби се установяват при пациенти с БА и СД. Тъй като хипокампа е изключително чувствителен към исхемия, тя може да е причина за хипокампа атрофия при СД. В подкрепа на тази хипотеза има доказателства, че съдовите рискови фактори са свързани с хипокампа атрофия. Освен фокална атрофия в медиалния темпорален дял, може да бъде наблюдавана и дифузна мозъчна атрофия при СД. Съществуват доказателства, че наличието и прогресията на мозъчната атрофия при пациенти със СД и с БА, е сходна (209). Проучвания, които оценяват когнитивния спад при пациенти с подкорова исхемична съдова болест и инсулти, показват че мозъчната атрофия (локална - на медиалния темпорален дял и разпространена) е по-мошен предиктор за последваща когнитивна дисфункция в сравнение с изходните фактори на мозъчно-съдовата болест (198).

1. Мозъчни лезии – установените мозъчни инфаркти се представят като хиподенсни лезии на КТ. Локализацията (напр. стратегически инфаркти), латерализация (доминантна срещу недоминантна хемисфера), вида (лакунарен, териториален кортикален или голям подкоров, в гранична зона) на инфаркта могат да подпомогнат определянето на поразената съдова територия и вероятния механизъм на увреда. Диференцирането между изявения, «тихия» или стар инфаркт е главно чрез корелацията с клиничните прояви. Лакунарният инфаркт при КТ изследване се определя като малка, рязко отграничена кръгла или овална хиподенсна зона, разположен по протежение на малките перфорантни артерии. Радиологичните размери на лакунарните инфаркти са обичайно между 3-20мм, които са по-големи от определените граници от 3 до 15 мм. Това е така, защото може да се наслагва периинфарктен оток, които трудно се отдиференцира при малки лезии.

Въпреки че засягането на малките мозъчни съдове е най-честата причина за лакунарни инфаркти, подкоровите лакунарни инфаркти могат да са свързани също с увреждане на големите интра/екстракраниални артерии и кардиоемболизация. Възможно е атеросклероза на средна мозъчна артерия да причини лакунарни инфаркти поради обтурация на някоя от пенетриращите артерии или чрез микроемболизация. Следователно оценката на големите интракраниални артерии чрез транскраниална доплерова сонография (ДС) или КТ/МРТ ангиография е необходима за определяне на съдовата етиология на лакунарните инфаркти особено сред някои етнически групи (азиатци, африканци) при които патологията на големите вътремозъчни артерии е широко разпространена. Линейното измерване размера на исхемичните лезии може да бъде направено ръчно на най-големия размер на отделната лезия. Повечето от КТ могат да определят и площта на увредата, също и приблизителния обем на инфаркта чрез различни автоматизирани формули. Обемът е най-съпоставимата мярка с размера на съдовата лезия. Освен това се използват различни съотношения и коефициенти на инфарктния обем към мозъчния обем или този на вентрикулите в различни проучвания за СД (111). Някои от тях дори са по-подходящи при оценяване на когнитивните нарушения отколкото действителния размер на лезиите.

2. Лезии на бялото мозъчно вещество – при КТ изследване те се определят като нееднакви разпръснати или дифузни симетрични зони с понижена плътност между тази на нормалното БМВ и ликвор, неясни граници, локализирани перивентрикуларно и/или в дълбокото (centrum semiovale) БМВ. Използвани са различни визуални скали за оценяване тежестта и разпространеността им (111, 306). При качествено оценяване тежестта на лезиите на БМВ може да варира от пунктиформни ограничени или „размити” хиподенсни лезии около фронталните и окципиталните рога до дифузни перивентрикуларни лезии, разпространяващи се в дълбокото БМВ. Чувствителността за установяване на тези лезии е по-ниска на КТ в сравнение с МРТ, когато те са твърде малки или са локализирани парieto-окципитално и инфратенториално (306). Информативността на визуалните оценъчни скали при КТ е по-ниска в сравнение с тези, базирани на МРТ. Но по принцип визуалната скала е надеждна и е най-добре да се използва при оценяване и проследяване на отделния пациент. Количествено оценяване лезиите в БМВ при КТ не се прилага рутинно, тъй като границата между нормалното и промененото бяло вещество е недобре очертана. Въпреки изброените недостатъци, резултатите от КТ корелират по-добре с тежестта на изявените нарушения, тъй като установените твърде малки лезии чрез почувствителните МР техники могат да не са клинично значими. Geroldi и

съавтори предлагат скала, базирана на КТ, за оценка засягането на малките мозъчни съдове (107). Освен тежестта на засягане на БМВ, се включва и оценяване на лакуните. Те се опитват да я формират като се съобразяват с клиничната тежест. Разделят пораженията на 3 типа: 1. дифузна левкоарайоза; 2. пунктиформни лезии в рамките на левкоарайозата и неясно отграничени хиподенсни зони извън левкоарайозата и 3. лакуни. Получените резултати могат да бъдат обработени съответно със статистически методи, като по-високите стойности са индикатор за по-тежко увреждане на подкоровите съдове. Отчита се и корелация между съдовите рискови фактори и функционалните нарушения. Трябва да се има пред вид, че промените в БМВ могат да не само със съдова етиология, а да са свързани с множествена склероза или злокачествен процес. Затова е важно те да се интерпретират в съответствие с еволюцията на СД.

Лакунарни инфаркти, когнитивни нарушения и деменция

Невроизобразяващите критерии при пациенти с инсулт, които имат отношение към развитието на когнитивни нарушения, свързани с лакунарни инфаркти, са относително най-добре проучени, като се има пред вид, че подкоровата съдова болест е най-честата форма на СД (198). Въпреки че някои от тези проучвания проследяват невроизобразителните корелации между пациенти с различна тежест на когнитивните нарушения – от нормални до изяви дементни прояви, в други са включени пациенти без ясна клинична изява на инсулт, но с находка на лакунарни инфаркти, те показват възможната връзка на лакуните със СД. Мiуао и съавтори намират, че при пациентите с инсулт и лезии в БМВ, повечето от тях развиват деменция в последващите 2 години в сравнение с тези, при които не се откриват такива промени. Показва се, че промените в БМВ корелират с представянето при егзекутивните тестове, но не и при MMSE, като степента на нарушение не може да се приеме за предиктор на деменция в следващите 3 месеца. Освен това, когато към анализите се добави измерване на мозъчната атрофия и топиката на лакунарния инфаркт, значението на лезиите в БМВ намалява, тъй като се има пред вид, че фронталната атрофия в ляво и изявата на лакуни в таламуса имат сигнификантна роля за когнитивните нарушения. Проучвания на Fein и съавтори и Mungas и съавтори показват, че атрофията на кората и хипокампа, а не лезиите в БМВ и лакуните, са основните фактори за деменция при пациенти с лакунарни инфаркти, а промените в БМВ корелират основно с оценката на егзекутивните функции (198). Yamauchi и съавтори изследвайки атрофията на корпус калозум при пациенти с лакунарни инфаркти и промени в БМВ отбелязва, че тя влияе върху резултатите при MMSE, докато лакуните и измененията в БМВ се

отразяват при ексекутивните дейности. Въз основа на горните констатации се установява, че наличието на лакунарни инфаркти и на различна по тежест мозъчна атрофия (фронтален дял, хипокамп, корпус калозум), са убедителни фактори за последващи когнитивни нарушения. Лезиите в БМВ се асоциират основно с дисекзекутивни прояви и връзката им с развитие на деменция не е така ясно установена. Механизмите на мозъчната атрофия при лакунарни инсулти не са изяснени, но често се открива корелация между атрофията на кората и на корпус калозум със степента на исхемичните лезии в БМВ.

Промени в БМВ и когнитивни нарушения

Както бе посочено по-горе лезиите на БМВ са важни детерминанти за СД и за ексекутивни дисфункции. Има няколко фактора, които трябва да се имат пред вид при изследване зависимостта между тези промени и когнитивните нарушения. Връзката не е линейна и трябва да се достигне определена граница на промените, за да се прояви когнитивен упадък. Освен това влиянието върху когницията е свързано с тяхната локализация. Перивентрикуларните лезии могат да предизвикат по-значими когнитивни нарушения в сравнение с промените в дълбокото БМВ. Влиянието на тези промени показва и вариации в зависимост от нивото на образование. Лицата, които са високообразовани могат да са с нормални когнитивни изяви въпреки наличието на тежки промени в БМВ. Тези традиционни критерии са използвани в много проучвания за деменции, но отдават по-малко значение на отражението им върху ексекутивните дисфункции. Освен това прилаганите невропсихологичните батерии може би не са били достатъчно изчерпателни относно дисекзекутивните нарушения. Следователно въздействието на промените в БМВ може би е недооценявано за развитието на когнитивни нарушения.

Деменция при единичен инфаркт със стратегическа локализация

През последните години в малки клинични серии се съобщава за новопоявила се деменция след единичен мозъчен инфаркт, локализиран в стратегическа зона при липса на други значими мозъчни лезии като тежки промени в БМВ или атрофия, които биха могли да са отговорни за развитието на деменция. Тези зони включват таламус, angular gyrus, коляното на лявата капсула интерна, предната част на корпус калозум, долно-медиалната част на темпоралния дял, хипокампа, фронталния дял и нуклеус каудатус (24, 276). Деменцията предизвикана от единичен стратегически инфаркт съставлява по-малко от 10% от СД.

Церебеларни инфаркти и когнитивни нарушения

Въпреки че риска от СД след церебеларен инфаркт е много по-нисък в сравнение с хемисферните инфаркти и връзката между инсулти в малкия мозък и последваща деменция не е ясно подчертана (74), в няколко групи с инфратенториални инфаркти (главно церебеларни) се установяват нарушения в екзекутивните функции и зрително-пространствените умения, а глобален когнитивен спад или деменция могат да се проявят при засягане на обширни малкомозъчни зони. Това проучване предполага наличието на определени церебро-церебеларни връзки, отговорни както за двигателните, така и за когнитивните функции.

Невроизобразяващи критерии за съдова деменция

Както беше посочено по-горе няколко групи клинични критерии са предложени за диагностицирането на СД и нейните подтипове (59, 90, 248). Невроизобразителните критерии са включени в някои от тях като обективно доказателство за наличието и значението на МСЗ. Повечето от тях са разработени преди повече от 10 години. Тези критерии се различават от невроизобразителните детерминанти за СД. Сред различните диагностични критерии, тези на NINDS-AIREN са най-специфични. Работната група подчертава, че вероятна СД не може да има без морфологични находки при невроизобразяване, независимо от клиничната изява на инсулт (248). Въпреки че няма патогномонични КТ и МРТ промени за СД, се предлага списък от рентгенологични данни, които описват локализацията и тежестта на лезиите, отговорни за поставяне на диагнозата СД. Тези критерии се отличават с висока специфичност относно СД и затова са широко използвани в клиничните проучвания. Въпреки това обаче чувствителността им е ниска (108).

2.5. Невропсихологичен профил при съдова деменция

В изложението беше посочено, че за диагностиката на СД се използват две главни групи критерии. Първата са критериите залегнали в Диагностично и Статистическо Ръководство на Умствените Заболявания – четвърта редакция (DSM-IV) и Международната класификация на болестите – десета редакция (МКБ 10) (ICD 10, WHO, 1993). Втората група критерии са създадени на базата на първите, но са значително по-добре операционализирани въз основа на пробабилистичния принцип на диагностика (NINDS-AIREN) (247).

Посочените критерии изискват значим по своята тежест когнитивен дефицит, което означава, че при използването им ще се диагностицират само

пациенти с вече значима мозъчна увреда, а не тези с началните форми, при които би могла да бъде осъществена ефикасна вторична превенция (Maueux, 1993). Друг съществен недостатък е вида на когнитивното нарушение. Поради факта, че критериите за СД произхождат от тези за диагностика на БА, при която амигдало-хипокампаляния комплекс е най-рано и най-значимо засегнатата мозъчна структура, то паметовия дефицит е приет за задължителен белег в патерна на когнитивната увреда. Наличните данни обаче сочат, че когнитивната увреда при МСБ е доминирана по-скоро от дисекзекутивния синдром – т.е. нарушение в планирането, организирането на сложни двигателни и поведенчески програми, съблюдаването на последователността на етапите (39). Екзекутивните функции обхващат съвкупност от когнитивни процеси, необходими за изпълнението на следните задачи: изработване на план (включва оценка на изходната информация, крайния резултат и необходимите стратегии за неговото достигане); вземане на решение (способността да се изберат най-адекватните за постигане на целта действия); преценката (преценяване на усилията в зависимост от очакваните резултати); автоперцепцията (feedback), която включва контрол и поддържане на програмата от дейности до крайното постигане на целта (284). В среда с променящи се условия екзекутивните функции осигуряват нови, адекватни, нерутинни отговори чрез селекция, организация и мониториране на двигателните и поведенчески програми. Тези функции представляват най-високото ниво на контрол в йерархията на когнитивните процеси. Те остават тясно свързани с други когнитивни функции, като вниманието и паметта.

По този начин пациентите с незначими паметови нарушения, но с такива в екзекутивната сфера, остават извън критериите за СД. Спецификата на съдово обусловените нарушения във висшите корови функции изисква разработването на невропсихологични батерии съобразени с това. Експерти от работната група по СД към СЗО предложиха обобщен вариант на нови критерии за ранна диагноза на подкорвата СД (90, 91). Нарушенията в екзекутивните функции са изведени на първо място в когнитивния дефицит при тези пациенти.

Невропсихологичните нарушения, както и останалата симптоматика при съдовата деменция могат да бъдат групирани в два големи морфологични синдрома: изявата на множествените инфаркти с корова и подкорова локализация и изявата на подкоровите лезии със съчетаване на лакунарни инфаркти и левкоарайоза.

Много автори си поставят за цел да опишат обобщен характерен за СД когнитивен синдром, който да я разграничи от БА. Основанията за разлики в когнитивния дефицит между двете главни форми на деменция са лезиите в

различни мозъчни структури (8). Очаква се пациентите с БА, поради по-изразените и ранни лезии в темпоралните и париетални зони, да проявят по-изразен дефицит в паметовите функции. При СД се предполага, че подкорово-челните лезии ще доведат до един по-подчертан дефицит в процесите на вниманието и екзекутивните функции. В по-голямата си част резултатите от първите проучвания обаче показват само няколко предимно качествени разлики (104).

По-късни проучвания показват забавяне на когнитивните процеси при болни със СД, както и дефицит във вниманието. Нарушено е предимно селективното внимание, концентрацията и разпределеното внимание. Almkvist и съавт. (19) установяват, че при тестове за оценка на внимание и психомоторна скорост пациентите със СД показват доста по-ниска успеваемост.

Значимо по-тежка е и увредата на различни аспекти на екзекутивните функции при болни със СД в сравнение с тези с БА. В проучването на Mendez и съавт. се съобщава за по-ниска успеваемост при тестовете за изследване на екзекутивни функции при пациенти със СД (166).

Особено затруднени са дейностите, за които се изисква предварително планиране (напр. пазаруване, професионални задължения и т.н.). Пациентите със СД имат подчертан дефицит в поставянето на определени цели. При осъществяването на контрол на поведението им отвън, болните се справят сравнително добре с поставените им задачи. Проявяват и по-изразена тенденция за персеверации (166).

Нарушения в праксиса (с изключение на апраксия на походката) и гнозиса са сравнително рядко установявани, особено в началните стадии на подкорова СД.

Речта при болните с подкорова СД е увредена по специфичен начин, без проява на афазии. Поради разстройството в инициацията, спонтанната реч е силно редуцирана, при въпроси се отговаря с кратки отговори, налице е разстройство във вербалната флуидност. Говорът е най-често дизартричен, поради съответните за заболяването двигателни разстройства. Само в късните стадии на заболяването може да се срещнат трудности в назоваването. Обратно, при БА се установяват по-значими лексико-семантични увреди, като например нарушение на назоваването за визуално представен материал (54). Подобни резултати се установяват и от други автори (303), които намират изразени разлики между БА и СД с помощта на Boston Naming Test.

Някои проучвания (165, 269) установяват разлики между двата типа деменция при изследването на вербална флуидност. Други обаче не

потвърждават тази находка (303). В тази насока Lafosse и съавтори (165), предполагат, че разликите между отделните изследвания зависят от вида на задачата, която е използвана (семантична спрямо фонемична). В противоречие с това предположение са резултатите на Теi, които използвайки и двата типа задачи за изследване на вербална флуидност, не установяват значими разлики между групите. В тази насока са и данните на Pasquier (219), които също не установяват значими разлики между отделните групи при изследване с двата вида тестове за флуидност.

По отношение на тестовете за разбиране, резултатите от изследвания с Token test сочат липса на значими разлики между групите (269, 303).

Невропсихологичният дефицит на паметта не показва като цяло някаква специфична характеристика за мозъчно-съдовата увреда. Вторичната дългосрочна памет е тежко увредена, докато третичната дългосрочна памет е относително съхранена. Не се наблюдават конфабулации. В ежедневиия живот болните забравят реда в обичайната за тях обстановка или пък инструкциите, които им се дават, но пък си спомнят с лекота по-отдалечени във времето случки от личния им живот. Паметовите нарушения обикновено са свързани с друг тип когнитивен дефицит, който до голяма степен зависи от разположението на лезиите (278, 279).

В друго проучване използвайки теста за заучаване на 15 думи на Rey (102) авторите установяват, че пациентите с БА имат значимо по-ниска успеваемост от тези със СД за непосредственото припомняне, отдалеченото припомняне и разпознаването. Този дефицит контрастира с по-изразените нарушения на краткосрочната памет (КСП), оценявана с цифров обхват при болните със СД. Тази по-тежка увреда на епизодичната памет при БА в сравнение със СД, се потвърждава и от изследвания с California Verbal Learning Test (190). Непосредственото и отдалечено свободно и улеснено припомняне, както и разпознаването са значимо съхранени при СД (165, 252, 285).

Освен паметовите нарушения, някои поведенчески патерни наблюдавани при изпълнението на зрително-пространствените тестове, и считани за невропсихологични «маркери» на дементен синдром (103), допринасят за разграничаването на двата основни типа деменция. Изследва се феномена “closing-in”, наблюдаван например при прерисуване на обикновена фигура, и на второ място, тенденцията да се дават „глобални” или „абсурдни” отговори при изследването с Прогресивните матрици на Raven. Като „глобални” се приемат отговори, които възпроизвеждат модела в умален вид. Като „абсурдни” се приемат отговори, които нямат нищо общо нито с липсващата част, нито с общата форма на модела. При проучване на

пациенти с БА и СД (103) феноменът “closing-in” е установен при 24% от пациентите с БА и само при 6% от тези със СД. Същите автори констатират значима разлика между двете групи и за «примитивните» отговори „глобални” и „абсурдни”.

Всички тези резултати показват, че е необходимо детайлизирано проучване на паметовите нарушения, както и на дефицита във вниманието и екзекутивните функции за диагностициране на СД и разграничаването и от БА (8, 14).

Когнитивните нарушения при МСБ подлежат на лечение в някои случаи, като са възможни и превантивни медикаментозни намеси. Тези възможности подчертават значението на ранната и прецизна диагноза на СД, при която особено голяма стойност има диференциалната диагноза с БА. В тази връзка, описанието на характерен невропсихологичен профил би допринесъл много при изготвянето на диагностичните критерии. Болните с ранна подкорова СД имат значимо нарушение в свободното припомняне, значително по-добро улеснено припомняне и почти нормално разпознаване. Когнитивният дефицит е доминиран предимно от нарушения в системите на вниманието (предимно разпределеното внимание) и екзекутивните функции. В допълнение на дисекзекутивния синдром се установява и специфичен паметов дефицит: краткосрочната невербална памет и вербалната флуидност са значимо нарушени. Резултатите от няколко проучвания показват нарушения на епизодичната памет при СД (9, 13, 252, 285). При болни с когнитивен дефицит в резултат на МСБ се открива тежко нарушение в свободното припомняне, много по-слабо в улесненото припомняне и почти нормално разпознаване, в сравнение с контролите (7, 17, 285). Този дефицит би могъл да се приеме не толкова като дефицит в кодирането, а като нарушение предимно в припомнянето, или по-точно в изработването на стратегии за търсене в паметовия склад, тъй като болните са значително улеснени при наличие на семантично подпомагане.

Логично би било да се интерпретират резултатите във връзка с патоанатомичните лезии, наблюдавани при този тип болни. Ишемичните мозъчни лезии при увреда на малките съдове (артериоли и капиляри), или т.нар. “small-vessel` disease”, се локализируют предимно в базалните ганглии, подкоровото и перивентрикулярно бяло мозъчно вещество. Подкоровата СД се характеризира предимно с лезии в базалните ганглии и фронталното бяло мозъчно вещество. Морфологичният субстрат включва единични малки инфаркти, лакунарен статус и левкоарайоза (302).

Резултатите за нарушение предимно в свободното припомняне, в съчетание със значим брой персеверации при тестовете за оценка на

екзекутивни функции, са в съгласие с проучванията, подчертаващи значението на фронто-субкортикалните дисфункции при подкорова СД (64). В допълнение, са налице значими разлики и при всички тестове, които се приемат като изключително подходящи за изследване на екзекутивни функции, като ТМТ-А и В, матриците на Raven и Similarities.

Това води до опити да се изясни как може да се свържат нарушенията в екзекутивните функции, които са се превърнали почти в еквивалент на челен синдром, с подкоровите и перивентрикуларни лезии на бялото мозъчно вещество, документиран с невроизобразяващите методи при болни със СД и СКН. Посредством многобройните взаимовръзки на префронталната кора с теленцефални, лимбични и подкорови структури, тя е включена в селекцията, организацията и мониторирането на двигателни и поведенчески програми (287). Префронталната кора не използва един определен вид информация и няма невронни връзки с първичните корови полета. Чрез дългите асоциативни влакна в нея непрекъснато постъпва хетеромодална информация, която се обработва едновременно или последователно, в зависимост от променящите се изисквания на средата. В допълнение, тя съчетава използването на предишен опит, като реорганизира гъвкаво, по нов начин старата свърхзаучена информация. Тази сложна информационна обработка превръща префронталната кора в основен фактор в процеса на вземане на решение.

Данните за взаимовръзката между екзекутивните функции и челната кора, съществуват в редица проучвания, които установяват ниски резултати на тестовете за изследване на тези функции при лезии извън челния дял (21).

Тези когнитивни нарушения корелират позитивно с патерна на хипометаболизъм в челните зони при изследване с позитронна емисионна томография. При същите болни КТ и /или МРТ визуализират единствено лезии на подкоровото и перивентрикуларното бяло мозъчно вещество. Известно е, че коровият хипометаболизъм може да се дължи, освен на невронна загуба, така и на дезаферентационни процеси. Този феномен е особено изразен в префронталната кора, поради нейната изключителна взаимосвързаност с корови и подкорови структури. Затова нарушения в челните функции могат да бъдат отражение на лезии в анатомично отдалечени мозъчни участъци или на дифузни патологични процеси. Твърде вероятно е явленията на дисконекция на челния дял, дължащи се на аксонална лезия и/или демиелинизация, да са отговорни за дизекзекутивния синдром при описаните неврологични заболявания (6).

Когнитивният профил при подкорови лезии в резултат от болест на малките съдове с или без наличие на дементен синдром, включва нарушения

в свободното припомяне, както и дефицит в способността за разрешаване на проблеми, концептуализацията и конкурентното манипулиране на информация, които отразяват различни аспекти на ексекютивните функции и се свързват със синдрома на фронто-субкортикална деменция (6, 10, 91).

Идентификацията на ясен невропсихологичен профил при СД е затруднена поради хетерогенността на заболяването. Докато коровата СД има различни прояви, резултат от засягане на големите съдове и е свързана с локализацията на инсултите, има натрупани данни, че подкоровите когнитивни нарушения се асоциират със специфичен патерн, даващ възможност за разграничаване от БА. Има съгласие, че ексекютивните функции и скоростта на обработка на информацията са най-засегнати при субкортикална исхемична увреда (143, 263). Prins и съавтори (231) при невроизобразяване установяват, че засягането на малките съдове е свързано с общата когниция, но най-специфичните прояви са при оценяване процесите на обработка на информацията и ексекютивните функции. При обобщаване на литературните данни Libon и съавтори (173) посочват, че повечето от когнитивните затруднения при тези пациенти са израз на неустойчивост в създаване и поддържане на менталните процеси. Други разработки предлагат по-широк кръг от когнитивни дефицити, включващи зрително-пространствени нарушения и засягане на семантичната памет, както и епизодичната памет (113). Многобройни проучвания съобщават за често срещаното се нарушение на епизодичната памет при СД. Въпреки че увреждането на бялото мозъчно вещество не може да се асоциира напълно със засягането на епизодичната памет (204), все пак това може да се използва за диференциране от БА. Редица изследвания подкрепят идеята, че паметовият дефицит при СД е свързан с нарушения в извличането, докато при БА е нарушено кодирането и задържането. Това се проявява при тестване на две групи, показващи нарушения в свободното припомняне, като пациентите със СД имат по-леки нарушения при разпознаването, често дори са с почти нормално представяне (282). Въпреки това трябва да се подчертае, че СД може да се асоциира при някои пациенти с хипокампадна СА1 невронална загуба (59), което може да води до изява на патерн на паметови нарушения, подобни на тези при БА.

2.6. Биомаркери при съдова деменция

Биомаркерите могат да се дефинират като индикатор за здраве (норма) или патология. Те предимно идентифицират наличието или отсъствието на дадено заболяване, но в по-широк смисъл могат също да отразяват патофизиологичен процес, свързан с болестта или да потвърдят риска от развитие. Те могат да бъдат класифицирани според тяхното отношение към болестта: първични и свързани с основните патологични процеси, вторични (отразяващи неспецифични свързани с болестта патологични процеси) или да са просто епифеномен.

По-голяма част от изследванията са насочени за откриване на маркери за БА. Много от патологичните процеси – оксидативен стрес, възпаление, ексцитотоксичност, се срещат при различните дементни заболявания. Освен това, при голяма част от пациентите с дементен синдром се открива смесена патология – напр. БА и МСБ. Маркерите могат да се използват за прогностична оценка на когнитивния спад, за ранно идентифициране на специфичното заболяване, за диференциална диагноза и за мониториране прогресията на заболяването или терапевтичния отговор. Въпреки това е малко вероятно, че може да бъде открит един маркер, който да се ползва за различните дементни синдроми.

Тук ще бъдат представени обобщени данни за някои биомаркери, които са свързани с проявите на съдово заболяване и с различните мозъчно-съдови патологични процеси, имащи отношение към СД и за диференциалната диагноза. Известно е, че нарушения в коагулационната и фибринолитичната система водят до хиперкоагулационен статус, който може да се асоциира със съдово заболяване. Това са серумни маркери на активирана коагулация, тромбоцитна активация, фибринолиза и ендотелна дисфункция. Освен тези отдавна известни, през последните десетилетия се проучват нови, за които се смята че са и независими изменяеми рискови фактори, като хиперхомоцистеинемията (212).

Хомоцистеин

Хомоцистеинът (Хц) е тиол-съдържаща аминокиселина, образувана при метаболизма на метионина и превръщането му в цистеин (58), която циркулира в плазмата в три форми – свободна форма (1%), хомоцистеин или цистеин-хомоцистеин дисулфид (20-30%) и свързана с плазмените протеини (70-80%). Трите форми общо формират тоталния плазмен Хц (1). Той се метаболизира по три начина: 1. катаболизира се до цистеин чрез вит. В6-свързания ензим цистатионин-бетасинтаза, 2. реметилиране до метионин

чрез фолиева киселина и вит. В12-зависимия ензим метионинсинтаза (при този механизъм вит. В12 е есенциален ко-фактор за метионинсинтазата); 5-метилтетрахидрофолат е донор на метилови групи и метилтетрахидрофолат редуктазата (МТНFR) катализира по-нататъшната редукция и 3. реметилиране чрез ензима бетаин-хомоцистеин метилтрансфераза (152, 320). Хиперхомоцистеинемията може да е резултат от ензимен дефект (цистатионин-бетасинтаза, МТНFR, метионин-синтаза) или витаминен дефицит (вит.В6, вит.В12, фолат) в един или повече от пътищата на метаболизиране на хомоцистеина (реметилиране и/или транссулфуриране) (212, 239, 240, 304, 320). McCully през 1969 год. е първият който предполага, че високото ниво на хомоцистеина може да е причина за атеросклероза. Оттогава множество проучвания изследват връзката на хиперхомоцистеинемията с атеросклеротични съдови заболявания, включително исхемичен инсулт (122, 288). Предполага се, че хиперхомоцистеинемията може да бъде един от възможните неизследвани доскоро рискови фактори при пациенти с атеросклеротичен и емболичен инсулт, при които въпреки контрола на известните рискови фактори превенцията е била неефективна (123, 318); включително и приложението на орални антикоагуланти не е предотвратило развитието на рецидивиращи инсулти (125) и други сериозни съдови инциденти (123). Няколко проучвания показват, че високото плазмено ниво на хомоцистеина е в пряка връзка с атеросклерозата на големите съдове (83, 264); докато други смятат, че липсва такава зависимост (83, 93, 318). Такова несъответствие се открива при развили се кардиоемболични инсулти. Някои изследователи съобщават за ясна зависимост между умерената хиперхомоцистеинемия и развитие на инсулт при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (60, 101); докато други не откриват такава връзка (83). Тези противоречиви съобщения вероятно са свързани с използването на различни класификации на инсултите, специфични изключващи критерии или на селекцията на контролите. Посочва се, че повишените плазмени нива на хомоцистеина могат да корелират с увеличени стойности на холестерол, липопротеин А и по-ниски нива на HDL-холестерол (58, 77). Отделни проучвания намират, че асоциацията между хомоцистеин и исхемичен инсулт е допълнително свързана с начина на живот и съдовите рискови фактори (207, 210, 226), включващи повишено АН, тютюнопушене, възраст, пол, захарен диабет, повишен холестерол, намалена физическа активност (57, 172, 177, 205, 225, 239, 240, 317). Според други изследвания повишените нива на хомоцистеина са потенциален изменяем рисков фактор за инсулт, независим от ефекта на останалите (83, 212, 222).

Интрацелуларната концентрация на хомоцистеина е под постоянен метаболитен контрол и зависи изцяло от метаболизма на метионина. Повишеното количество от хомоцистеина активно се екскретира в екстрацелуларното пространство и това рефлектира върху плазмената концентрация. С хиперхомоцистеинемия се означават повишените нива в плазмата. Тези нива се влияят от хранителни, генетични и свързани с медикаменти фактори, както и от различни заболявания. Плазмената концентрация е в обратна зависимост от хранителния прием на фолати, вит.В6 и вит.В12. По-високи нива се установяват при мъжете и се увеличават с възрастта.

Скорошен метаанализ, включващ 13 проспективни и ретроспективни проучвания при преживели инсулт, публикувани преди януари 1999 показва, че ниските плазмени нива на хомоцистеин се асоциират с 19% по-нисък риск от инсулт (The Homocysteine Studies Collaboration, 2002).

Проучвания с контролирани болнични групи пациенти предполагат, че повишените плазмени нива на хомоцистеина са свързани специално с подкорови съдови заболявания и на бялото мозъчно вещество. Зависимост между лезиите на БМВ и хомоцистеин се открива и при пациенти с БА, както и при изследвани недементни индивиди (135, 311). Въпреки това в Cardiovascular Health Study се посочва, че нивата на хомоцистеина не са сигнификантно свързани с МРТ находките, след отчитане значението на пола и възрастта (178). Има обаче линейна зависимост между нивото на хомоцистеина и МРТ констелациите, съчетаващи инфаркти и изразени промени в БМВ. Въздействието на хомоцистеина може да се проявява чрез ендотелна дисфункция, което се отчита при едно проучване където включването на ендотелните маркери: вътреклетъчна адхезионна молекула (ICAM 1) и тромбомодулин в регресионен модел показва зависимост между хомоцистеина и подкоровата съдова болест (126).

Все още не е съвсем ясно дали хомоцистеинът участва в патогенезата на атеросклерозата и следователно дали е рисков фактор или маркер на съществуваща съдова болест. Проучване показва, че плазмените нива на хомоцистеина не са били повишени в рамките на 24 часа от началото на инсульта, но се покачват 3 месеца по-късно (190). Други проучвания съобщават за повишени нива при пациенти с остър инсулт в първите 24 часа като и се задържат така при повторното им изследване 15 месеца по-късно.

Проучването Rotterdam Scan Study установява значима връзка между плазмените нива на хомоцистеина и нови „тихи“ мозъчни инфаркти при проследяване средно от 3,4 години (300). Въпреки това изследването Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) не потвърди ефикасността от

комбинирана витаминотерапия с високи дози фолиева киселина, пиридоксин (витамин В6) и кобаламин (витамин В12) за превенция на рецидивиращи съдови инциденти при пациенти, преживели неинвалидиращ инсулт въпреки умерената редукция на общия хомоцистеин след 2-годишно лечение (283).

Хомоцистеинът е свързан с когнитивния упадък, но не са ясни факторите, обуславящи тази зависимост. При проспективно проследяване на болнични пациенти, не е установена самостоятелната роля на плазмените нива на хомоцистеина за постинсултния когнитивен спад (252). Проучване открива повишени нива на хомоцистеин при пациенти със съдова деменция, но също така и при пациенти, преживели инсулт без деменция, и пациенти с БА (187). Много други изследвания предполагат, че хиперхомоцистеинемията може да е независим рисков фактор за БА (195). Освен това, високите нива на хомоцистеина са свързани с по-лошо представяне на когнитивните тестове независимо от структурните промени при МРТ изследване (206).

В заключение, повишените нива на хомоцистеин изглежда са тясно свързани със съществуваща съдова болест и могат да бъдат рисков фактор за когнитивен упадък. Въпреки това, той не е специфичен маркер за съдово когнитивно нарушение. Хомоцистеинът може да се използва за оценка на риска, тъй като хората с високи серумни концентрации е много по-вероятно да имат атеросклероза и по-лоша прогноза при налична артериална хипертония (124).

С-реактивен протеин

Много проспективни популационни проучвания съобщават за зависимост между повишените плазмени нива на маркерите на възпалението и повишен риск от атеросклеротични съдови заболявания и деменция. Такава връзка между повишения С-реактивният протеин (С-РР) и риска от деменция, и в частност съдова деменция, е открита в проучванията Rotterdam Study (87) и Honolulu–Asia Aging Study (255). Други проучвания показват, че има взаимодействие на отговора при възпаление и сърдечно-съдовата заболеваемост върху когницията и че съдовите рискови фактори допринасят за когнитивното увреждане при пациенти с прояви на възпалителна реакция (314).

С-реактивният протеин (С-РР) основно се синтезира в черния дроб като част от координиран отговор в острата фаза на възпалението. В допълнение С-РР също така се синтезира в атеросклеротични тъкани (82). Той е идентифициран като независим предиктор за клинични инциденти като

миокарден инфаркт и инсулт (243). Серумният С-реактивен протеин е свързан с повишен риск от съдова деменция и БА. Тези връзки са независими от кардиоваскуларните рискови фактори и заболявания (255). Освен това е установено, че повишените серумни нива на С-РР корелират с когнитивен спад и с болест на малките мозъчни съдове при възрастни лица, които не са преживели инсулт (308).

За сега обаче липсват лонгитудинални проучвания за биомаркери. Поради това все още не е известно кои от тях могат да отразяват прогресията на мозъчната патология и биха били подходящи като сурогатни маркери в клинични проучвания.

2.7. Обобщение

Посочените статистически данни за МСЗ в страната, както и тези от проведените проучвания показват изключителната социална значимост на слединсултните когнитивни нарушения и съдова деменция. Тези данни подчертават необходимостта от изясняване на рисковите фактори, свързани с развитието на СД след прекаран инсулт, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторична прифилактика на съдовите заболявания и когнитивните нарушения, предизвикани от тях (2).

В заключение, когнитивните нарушения при МСБ и в частност тези, развили се след преживян исхемичен инсулт, подлежат на лечение в определени случаи, като са възможни и превантивни медикаментозни въздействия. Оценяването на когнитивните функции при тези пациенти с изработени протоколи от невропсихологични тестове и последващо проследяване, съчетано със своевременно установяване и успешно третиране на изменяемите рискови фактори за мозъчно-съдова болест, ще допринесе за диагностициране на началните и сравнително леки когнитивни нарушения, при които е възможно да се провежда ефективно лечение (12).

3. ЦЕЛ, ХИПОТЕЗИ И ЗАДАЧИ

Цели:

Основната цел на разработката е лонгитудинално проучване на невропсихологичните, клиничните и функционални промени, настъпващи до една година след първи остър исхемичен мозъчен инсулт.

Поставени са вторични цели на проучването:

- Определяне на честотата на когнитивни нарушения след първи остър исхемичен мозъчен инсулт при български пациенти.
- Определяне на рисковите фактори, клиничните, невропсихологичните, радиологичните и лабораторните маркери, асоциирани с когнитивен спад след остър исхемичен мозъчен инсулт.
- Установяване на последователността на поява на дефицита в различните когнитивни области след първи остър исхемичен мозъчен инсулт
- Определяне на подходящ кратък невропсихологичен скринингов маркер за когнитивна оценка при първи остър исхемичен мозъчен инсулт.

Прегледът на литературата позволи да се формират следните хипотези:

1. Съдовото когнитивно нарушение е често усложнение след исхемичен мозъчен инсулт и се проявява с вариабилно развитие до една година сред острата фаза.

2. Част от рисковите фактори за настъпване на исхемичен мозъчен инсулт са идентични с тези, обвързани с появата на съдово когнитивно нарушение след исхемичен инсулт.

3. Определени радиологични маркери, оценени с визуални скали биха могли да са предиктори за развитие на когнитивен спад след исхемичен мозъчен инсулт.

4. Повишените нива на хомоцистеин представляват рисков фактор за мозъчно-съдови инциденти, както и за развитие на когнитивни нарушения след исхемичен мозъчен инсулт.

5. Формираме хипотезата за наличието на специфичен невропсихологичен профил на когнитивни нарушения след исхемичен мозъчен инсулт.

6. Базирайки се на по-тежкото засягане на екзекутивните функции след исхемичен инсулт, формираме хипотеза за определяне на Isaac's Set Test (IST) като подходящ и бърз скринингов тест за развитие на когнитивни нарушения след мозъчен инсулт.

За постигане на поставената цел и верифициране на основните хипотези е необходимо да се решат следните задачи:

1. Изясняване на невропсихологичния и функционален профил при пациенти след първи исхемичен мозъчен инсулт и съпоставяне със здрави контроли, както и лонгитудиналното им проучване.

2. Определяне на пациенти с нормално когнитивно функциониране, пациенти с леко когнитивно нарушение и тези с деменция при изходното изследване и при всяко проследяващо изследване според установените критерии.

3. Определяне на предиктивната стойност на изходните когнитивни нарушения за развитие на деменция след една година.

4. Оценка на радиологичните маркери на базата на визуалните скали при всички пациенти и определяне на предиктивната им стойност за развитие на когнитивен спад след исхемичен мозъчен инсулт.

5. Пробиране на някои клинични и лабораторни характеристики като възможни рискови фактори за когнитивен спад при пациенти след исхемичен инсулт.

6. Съпоставяне на прогресията в неврологичния дефицит и когнитивните нарушения след първи исхемичен инсулт в две подгрупи пациенти, обособени на базата на техните изходни резултати от Isaac's Set Test (IST).

7. Съпоставяне на прогресията в неврологичния дефицит и когнитивните нарушения след първи исхемичен инсулт в две подгрупи пациенти, обособени на базата на концентрацията на хомоцистеин.

4. МЕТОДИКИ И КОНТИНГЕНТ

4.1. МЕТОДИКИ

Диагностичният алгоритъм при болните в настоящото проучване включва подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, невропсихологично изследване, лабораторни изследвания, ЕКГ, рентгенография на бели дробове и компютърна томография (КТ) на главен мозък.

4.1.1. Клиничен метод

При всички болни се сменя подробна анамнеза за настоящото страдание, а така също и за минали заболявания. Провежда се щателно изследване на соматичния и неврологичен статус. Прилагат се и подробни лабораторни изследвания на кръв и урина, с цел уточняване на причините за когнитивния дефицит.

Анамнезата за медицински, неврологични и психиатрични проблеми се получава от болния, членове на семейството му (съпруг/а или деца) или други лица, които се грижат за него. Снети са данни за предшестваща артериална хипертония, захарен диабет, ритъмни и проводни сърдечни нарушения, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, тютюнопушене. Отразени са телесното тегло и ръст, съответно е изчислен индекс на телесна маса (Body Mass Index - BMI). Отчетени са възрастта и пола. Нивото на образованието е оценено като общ брой години проведено обучение. Тъй като е ясно установено, че по-високата възраст и ниското ниво на образование са предразполагащи фактори за развитие на деменция след инсулт, тези демографски данни не са анализирани самостоятелно.

Неврологичният дефицит, съответно тежестта на инсулта, е оценяван с NIH Stroke Scale (NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale). Тази клинична скала се използва при проследяване на инсултни пациенти за определяне тежестта на инсулта, съответно за сравнимост и динамика в развитието на неврологичния дефицит (48). Съдържа 11 въпроса, като първият включва три уточняващи. Отчита се нивото на съзнание, очни движения и погледна парализа, зрителни нарушения и зрителни полета; лезия на VII ЧМН, двигателна дейност за горни и долни крайници, атаксия на крайниците, сетивност, най-добро езиково представяне и афазия, дизартрия и игнориране. Пациенти с общ сбор > 6 точки в началото, както и пациенти получили > 1 за субскалата за афазия, не са включвани в проучването. Неврологичният статус е изследван на петия ден от хоспитализацията, на първия, шестия и 12-тия месец (табл. 1).

Таблица 1. Неврологичен дефицит на включените пациенти

Неврологична симптоматика	5-ти ден	1-ви месец	6-ти месец	12-ти месец
Пирамидна симптоматика	85 (100%)	84 (99%)	68 (87%)	38(51%)
Центр. лезия на VII ЧМН	71 (83%)	67 (79%)	54 (69%)	41 (55%)
Дизартрия	69 (81%)	55 (65%)	27 (35%)	20 (27%)
Сетивни нарушения	22 (26%)	15 (17%)	8 (10%)	3 (4%)
Дискоордин. синдром	10 (12%)	4 (5%)	0	0
Хемианопсия	2 (2%)	1 (1%)	0	0

Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина, кръвна захар, серумни електролити, липиден профил – холестерол и триглицериди, С-реактивен протеин (С-РР), концентрация на хомоцистеин в кръвен серум или кръвна плазма (EDTA). Използван е Homocysteine Reagent Pack, като изследването е извършено чрез флуоресцентно поляризационен имуноанализ (FPIA). Методът е верифициран за предвидената употреба в условията на клинична лаборатория, съгласно изискванията на БДС EN ISO 15 189:2007. Референтни граници : 3,36 – 14,24 $\mu\text{mol/l}$.

При хоспитализацията на всички пациенти е проведена нативна компютърна томография (КТ) на глава в първите 24 часа от постъпването.

4.1.2. Скали за оценка на общ когнитивен капацитет и справяне с ежедневните дейности

Ежедневната активност е оценявана с 4-точкова версия на скалата за изпълнение на различни инструментални ежедневни дейности (4-IADL), свързани със способността за водене на независим живот (28). Включват се следните дейности: използване на телефон, придвижване с транспортни средства, прием на медикаменти и справяне със собствените финанси. Наличието на затруднения в осъществяването им вследствие на когнитивни нарушения е необходимо условие за диагностициране на деменция. Те са включени в кратка скала, като всяка от дейностите се оценява с 0 или 1 точка в зависимост от това дали се извършва самостоятелно от индивида или са налице различни затруднения. Резултатите от четирите дейности се сумират, за да се получи общ резултат. При наличие на 1 или повече точки е възможно

да се касае за деменция или да съществува голяма вероятност за развитието ѝ. Тази скала е прилагана в редица епидемиологични проучвания в Европа и е верифицирана при много голям брой пациенти (20). Дейностите са сравнително сложни, като те са избрани и утвърдени от доста по-разширени скали. Установено е на базата на натрупания опит, че са информативни и статистически достоверни.

При всички участници в проучването се прилага и Mini-Mental State Examination (MMSE) (98) - скринингова скала за общ когнитивен капацитет. Тя дава най-обща информация за липсата или наличието на когнитивни промени, за степента на нарушението и позволява количествена преценка на състоянието при динамично наблюдение. MMSE се състои от 30 въпроса, включващи ориентация за време и място, памет (заучаване на 3 думи и припомнянето им), аритметични способности или внимание, реч и конструктивен праксис. Всеки верен отговор се оценява с една точка. Като норма се приема резултат от 28 до 30 точки (при образование 10 и повече години), гранични стойности - 24-27 точки, лека степен на когнитивен дефицит (деменция) - 19-23 точки, умерена степен - 12-19 точки, тежка степен - под 12 точки. Допълнително MMSE е разделена на 5 подскали: ориентация (време, място) – 10 точки, памет (регистрация + припомняне) – 6 точки, внимание – 5 точки, език (регистрация + припомняне) - 8 точки и праксис – 1 точка.

4.1.3. Невропсихологични методи

Когнитивните функции при всички болни, както и при групата от здрави контроли се оценяват с набор от български версии на широко използвани невропсихологични методики, които са валидирани за нашата страна. Невропсихологичната батерия включва тестове за изследване на краткосрочната и дългосрочната памет (с непосредствено припомняне, отсрочено припомняне и разпознаване на заученото), вниманието, речта, праксиса, зрително-пространствените и езекутивните функции.

4.1.3.1. Изследване на паметта

От многобройните концепции за организацията на паметта, ние се придържаме към модела, предложен от Tulving, според който съществуват пет отделни паметови системи: КСП, епизодична памет, семантична памет, процедурална памет и система за перцептивно представяне (Tulving, 1991).

Паметово нарушение или амнестичен синдром, според дефиницията, предложена в четвъртата редакция на Диагностичното и Статистическо Ръководство (78), представлява неспособността за заучаване на нова информация и неспособността за припомняне на стари знания. Тази

дефиниция подсказва, че невропсихологичното изследване, необходимо за определяне наличието на амнестичен синдром, би трябвало да включва тестове за изследване на КСП и на епизодичната и семантична ДСП.

Краткосрочна памет (КСП)

Краткосрочната памет е система със самостоятелен анатомичен субстрат, която съзнателно съхранява информацията за ограничено време.

Краткосрочната памет е оценявана чрез субтеста за 3 думи от MMSE - заучаване на 3 думи и припомнянето им; също и чрез Теста с 10 думи 1-ви опит при заучаване. Въпреки че резултатът се влияе от възрастта и образователния ценз, 4 точки е окончателно гранична стойност или в много случаи дори белег за патология, а 3 точки във всички случаи е признак за нарушение в КСП. При подкоровите деменции отклоненията в КСП са един от ранните белези, за разлика от болестта на Алцхаймер.

Дългосрочна памет (ДСП)

Дългосрочната памет представлява система от процеси, позволяващи по-дълготрайното складиране на информация, както и използването на предишни знания. Епизодичната памет касае паметта за събитията, които могат да бъдат ситуирани в строго определен пространствен и времеви контекст. Семантичната памет е паметта за фактите, правилата и концепциите.

Дългосрочната вербална епизодична памет е изследвана с Word List Memory Test (WLMT) като част от невропсихологичната батерия CERAD. На изследвания се представят една след друга 10 думи, принадлежащи към 10 различни семантични категории, след което се приканва да си припомни колкото е възможно повече от тях. Провеждат се 3 опита на заучаване. След около 15-30 min (точното време не е от значение), през които лицето изпълнява невербални задачи, отново се отчита броят на свободно припомнените думи. За изследване на епизодичната памет се използва и задачата за разпознаване, при което списъкът от заучаваните думи се примесва със семантично добре балансирани разсейващи думи. Лицето отговаря с "да", ако думата му е била представяна до момента и с "не", ако я вижда за пръв път.

Бърз скринингов метод за изследването на семантичната памет е вербалната флуидност. Тя е синтезиран показател за интеграцията на семантичната памет. Някои от версиите ѝ са по-подходящи за установяване на ексекютивни дисфункции, а категориалната вербалната флуидност е информативна за нарушение в семантичната памет. Оценява достъпа до

семантичната памет, организацията и лекотата на извличане на думи от определена семантична категория. Целта е изследваното лице да назове колкото е възможно повече думи от дадена категория. Най-често използвани са категориите животни, плодове, цветове и градове. Резултатът е сумата от приемливи названия за 1 минута.

4.1.3.2. Изследване на вниманието

В проучването са включени тестове за изследване на насоченото и разпределено селективно внимание.

Trail Making Test (ТМТ) е съставен от две части (А и В). Част В ще бъде описана в параграфа Екзекутивни функции.

ТМТ-А се състои от произволно разположени върху лист хартия кръгчета (25 на брой), с вписани цифри във всяко от тях. Целта е максимално бързо да бъдат свързани с черта всички кръгчета като се следи последователността на вписаните цифри. Най-често отчитаните показатели са броят грешки и времето за изпълнение.

За изследване на разпределеното селективно внимание широко приложение намира ТМТ-В тест.

4.1.3.3. Изследване на екзекутивните функции

Екзекутивните функции обхващат съвкупност от когнитивни процеси, необходими за изпълнението на следните задачи: изработване на план (включва оценка на изходната информация, на крайния резултат и на необходимите стратегии за неговото достигане); вземане на решение (способността да се изберат най-адекватните за постигане на целта действия); преценката (преценяване на усилията в зависимост от очакваните резултати); автоперцепцията (или feedback), която включва контрол и поддържане на програмата от дейности до крайното постигане на целта (284).

В среда с променящи се условия екзекутивните функции осигуряват нови, адекватни, нерутинни отговори чрез селекция, организация и мониториране на двигателните и поведенчески програми. Тези функции представляват най-високото ниво на контрол в йерархията на когнитивните процеси. Те остават тясно свързани с други когнитивни функции, като вниманието и паметта.

Екзекутивните функции в настоящото проучване са изследвани с: Trail Making Test – В (ТМТ-В), категориална вербална флуидност (15-секундната версия на Isaac`s Set Test (IST).

За изследване на способността за бързо алтерниране между два когнитивни патерна от символи, широко приложение е намерил ТМТ-В. ТМТ-В се прилага предимно за изследване на способността за концептуализация при изготвянето на план, при превключването от една програма към друга и е с по-голямо екзекутивно натоварване, като се отчита подвижността между различни мисловни схеми. ТМТ-В се състои от произволно разположени върху лист хартия кръгчета (25 на брой), с вписани цифри или букви във всяко от тях. Целта е максимално бързо да бъдат свързани с черта всички кръгчета като се редуват букви с цифри. Започва се с 1, което се свързва с А, след това А се свързва с 2, 2 с Б, и така до 13. Най-често отчитаните показатели са броят грешки и времето за изпълнение. С нарастване на възрастта успеваемостта се снижава.

Isaac`s Set Test (IST) за флуидност на речта – определя се способността за възпроизвеждането на поредица от думи в четири специфични семантични категории (животни, плодове, цветове и градове) за време (по 15 секунди за всяка категория). Тестът е със силно изразено натоварване относно екзекутивното функциониране, семантичната и работна памет.

4.1.3.4. Изследване на речта

Езикът е комплексна символна система, с която се реализира комуникацията между индивидите. Езикът позволява не само ефективното и пълноценно общуване между хората, но и съхраняването и предаването на натрупаните опит и познание.

Невропсихологичното изследване на речевите функции започва с определяне на водещата ръка на изследваното лице, т.е. установяване на доминантната за езика голямомозъчна хемисфера. Информация за това се получава от анамнезата, наличието на фамилност за ляворъкост, както и при наблюдението на болния как извършва обичайни действия като писане, хранене и др. Може да се използват и различни проби за изследване на мануален идеомоторен праксис, например забиване на пирон с чук. При него от болния се изисква да извърши символично действие на забиване на пирон с чук и се отчита с коя ръка държи всеки един от двата предмета.

За клиничната диагноза е важно да се разграничат отделните характеристики на речта като флуидност на експресивната реч, способност за повторение, за разбиране и назоваване. Оценката на спонтанната реч се осъществява още по време на разговора с болния при снемане на анамнезата. Преценяват се артикулацията, флуидността, евентуалното наличие на парафазии, граматичната структура и мелодичността на речта, използва се и категориалната вербална флуентност.

Способността за назоваване се изследва със съкратената версия на Boston Naming Test (BNT) (147), който се състои от 15 нарисувани предмета (легло, дърво, маска и др.), които трябва да бъдат назовани от изследваното лице, като те се представят с постепенно нарастваща трудност (думи с по-честа и с по-рядка употреба). При необходимост се позволява семантична помощ от изследващия с обяснение на функцията на представения предмет. Отчита се броя на правилно назованите предмети от рисунките. Синдромът на нарушение в способността за назоваване при съхранен смисъл на думата, обозначаваща даден предмет, се нарича аномия и се наблюдава по-често при лезии в лявата темпоропариялна област с различна етиология.

4.1.3.5. Изследване на зрително-пространствени способности и конструктивния праксис

Конструктивните способности са сложна когнитивна функция, за чието реализиране са необходими съхранена перцепция на елементи от екстраперсоналното пространство и зрително-двигателна интеграция. В настоящото проучване се използва тест Figures copying, при който се изисква копиране на дву- и триизмерни фигури (кръг, ромб, два пресечени правоъгълника и куб) (195). При теста се отчита точността на изпълнение в брой грешки. Правилното копиране на всеки елемент от фигурата се оценява с максимум от 2 или 3 точки (макс. резултат 11 точки). Четирите фигури са подбрани като достатъчно информативни, тъй като са включвани в много други големи проучвания, където са верифицирани. Използват се като бърз скрининг. Нарушения в праксиса и гнозиса сравнително рядко са установявани, особено в началните стадии на съдовата деменция.

4.1.3.6. Скала за оценка на депресивността

Прилагането на скали за оценка на депресивността се препоръчва като част от диагностичния процес. Достатъчно кратка, но достоверна и подходяща за целта е Гериатричната скала за депресия – кратка версия (Geriatric Depression Scale - GDS). Тя включва 15 въпроса относно наличието на различни депресивни симптоми през последната седмица преди изследването. Тестът се прилага устно, като трябва да се получи ясен отговор – да или не. Ако е необходимо въпроса се повтаря. За всеки въпрос се отбелязва отговор да или не. За всеки депресивен отговор се отчита 1 точка (частични резултати не се приемат – ако отговорът е неясен или пациентът не отговори, отчита се като депресивен отговор). Резултат от 0 до 4 е нормален. Резултат над 4 предполага депресия.

4.1.4. Компютърна томография на главен мозък

На всички пациенти е проведена компютърна томография на глава с томограф General Electric Bright Speed S/N 218738NM3. Изследвани и оценявани са налични изменения в бялото мозъчно вещество (БМВ) и хипокампална атрофия.

Тези изменения се увеличават прогресивно в годините и са честа находка при възрастни лица. Те могат да бъдат свързани с дискретни когнитивни нарушения, депресивни симптоми и двигателен дефицит. Пациентите с деменция имат повече лезии в БМВ в сравнение със здрави възрастни, а при тези със съдова деменция измененията в БМВ са по-изразени отколкото при другите типове деменция. Съществуват множество зрителни скали за оценка на тежестта и разпределението на тези промени (254, 255). Те осигуряват бърза и сигурна информация, освен това не изискват последваща сложна обработка на изображението и са приложими при сканиране с по-ниска резолюция. В изследването е използвана скалата на Scheltens - Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging (95, 254, 257), но адаптирана за КТ. При нея се отчитат разделно перивентрикуларните лезии (ПВЛ) и промените в дълбокото БМВ (ДБМВ). Перивентрикуларните лезии са отчетени както следва: 0=липсва, 1= ≤ 5 mm и 2= >5 mm и <10 mm в 3 зони: фронтално („шапки“), окципитално („шапки“) и по протежение на вентрикула, като максималната оценка е 6 точки. Лезиите в дълбокото БМВ са оценявани в различни анатомични региони: супратенториално (ДБМВ–С), инфратенториално (ДБМВ–И) и в базалните ганглии (БГ) съгласно шестстепенна скала - от 0 до 6 точки: 0=липсва, 1= <3 mm в ≤ 5 , 2= <3 mm в ≥ 6 , 3=4 до 10 mm в ≤ 5 , 4=4 до 10 mm в ≥ 6 , 5= <11 mm в >1 , и 6=конфлуиращи. Супратенториалното БМВ е разделено на фронтален, париетален, окципитален и темпорален дял и максималната оценка, която може да се получи е 24. Инфратенториалните оценявани зони са малък мозък, мезенцефалон, мост и продълговат мозък и тук максималната оценка също е 24. Базалните ганглии са разделени на: нуклеус каудатус, путамен, глобус палидус, таламус и вътрешната капсула, като максималният сбор е 30 точки. За оценка на хипокампалната атрофия (ХА) също е приложена визуална скала на Scheltens - Visual rating of medial temporal lobe atrophy (255) (табл.2). Тя отчита промените в ширината на хориоидалната бразда, в ширината на темпоралния рог на страничния вентрикул и в дължината на хипокампалната формация (хипокамп и парахипокампалната гънка). Степента на ХА е оценявана от 0 до 4 точки.

Таблица 2. Визуална рейтингова скала за хипокампална атрофия

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

↑ - увеличаване, ↓ - намаляване, Н - норма

4.1.5. Статистически методи

Данните са отразени като средно аритметични (\pm SD). Статистическите анализи са осъществени чрез „statistical package STATISTICA” (Windows, version 8). Разликите между групите в качествените променливи са оценявани с помощта на chi-square test. Дисперсионен анализ чрез представяне в т.нар. таблици ANOVA (ANalysis Of VAriance) или t-tests са проведени за анализ на количествените променливи. Репетитивен дисперсионен анализ (rANOVA) и мултивариантен регресионен анализ са използвани за оценка на предиктори и рискови фактори на когнитивен упадък. За всички тестове, стойности на $p < 0.05$ са предвидени като статистически значими.

4.2. КОНТИНГЕНТ

Проучването е проведено в Отделението по Съдова неврология на „МБАЛ-Русе” АД за период от 24 месеца – от 01 Март 2010 год. до 20 Февруари 2012 год. От 1100 хоспитализирани пациенти с исхемични мозъчни инсулти са изследвани 85, а също и 25 клинично здрави лица. Инсултът е дефиниран според определението на СЗО като остро настъпил огнищен неврологичен дефицит с продължителност повече от 24 часа, резултат от мозъчно-съдово заболяване и документиран чрез компютърна томография на глава. В това проучване са включени 85 последователно хоспитализирани пациенти, отговарящи на включващи критерии и нито един от изключващите критерии, с диагноза първи остър исхемичен мозъчен инсулт, на възраст между 50–80 години, в рамките на 3 дни след дебюта на заболяването. Техният брой е достатъчен за достоверна статистическа обработка. Проведена е КТ на глава при всички пациенти в първите 24 часа от постъпването в болницата.

Главните критерии за включване в настоящото проучване са:

- анамнестични и клинични данни за остро настъпил исхемичен инсулт в рамките на 3 дни до хоспитализацията;
- компютърна томография на главния мозък;
- наличие на придружител, с когото да се проведе интервю.

Исключващи критерии са:

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

Всички включени в изследването пациенти са без субективно паметово оплакване преди инцидента и са били абсолютно самостоятелни в ежедневно функциониране. Проведено е подробно интервю с добре осведомен придружител, включващо изясняващи и уточняващи въпроси относно когнитивния статус на болния.

Първото изследване на подобраните пациенти е направено на петия ден от хоспитализацията. На изходното изследване са взети демографски и клинични данни относно рисковите фактори и придружаващите заболявания. Изследвани са физикален, неврологичен и функционален статус. Невропсихологични изследвания, NIHSS скала, скала за ежедневни дейности (4-IADL) и депресия (GDS) са проведени на петия ден от хоспитализацията, на първия, шестия и 12-тия месец.

Контролна група от клинично здрави лица

В проучването участват и 25 клинично здрави лица.

Данните от когнитивните нарушения в групите болни се сравняват с тези на контролна група, съставена от клинично здрави лица, които съответстват по възраст и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично или психиатрично заболяване и невропсихологичното изследване не показва

нарушение на когнитивните им функции. Разпределението на болните и контролите по възраст, пол, образование, тежест на фокалния неврологичен и когнитивния дефицити са представени на табл. 3.

Таблица 3. Характеристики на включените групи

Включване	Контроли N=25	Пациенти с инсулт N=85
Възраст	64.1 (5.3)	65.6 (5.6)
Пол (Ж/М)	19/6	17/68
Образование	11.7 (2.2)	11.3 (2.2)
MMSE	27.9 (1.4)	26.6 (2.3) ***
Ежедневни дейности	0	0.2 (0.6)
NIHSS	0	4.6 (0.9)

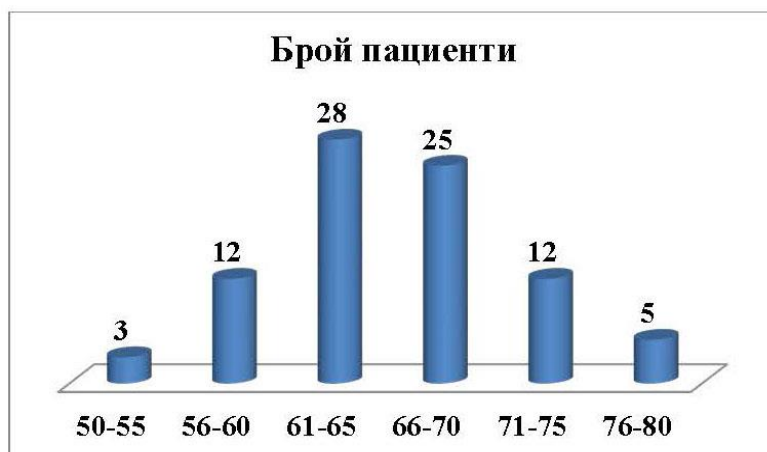
Данните са представени като средно-аритметични, стандартното отклонение (SD) е дадено в скоби. При сравняване с контролите (t-test) ~ $p < 0.09$; * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$. Незначими резултати са с $p > 0.1$

MMSE - Mini Mental State Examination, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale.

Разпределението на пациентите по възраст (фиг. 1) е следното:

- от 50 год. до 55 год. – 3 пациенти;
- от 56 год. до 60 год. – 12 пациенти;
- от 61 год. до 65 год. – 28 пациенти;
- от 66 год. до 70 год. – 25 пациенти;
- от 71 год. до 75 год. – 12 пациенти;
- от 76 год. до 80 год. – 5 пациенти.

Фигура 1. Разпределение по възраст на включените пациенти



5. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

Представени са трансверзални и лонгитудинални данни от група лонгитудинално проследени пациенти след първи исхемичен мозъчен инсулт, имащи за цел да установят рисковите фактори, невропсихологичните и невроизобразяващите маркери, свързани със слединсултните когнитивни нарушения.

Включените пациенти допълнително са разделени на две подгрупи на базата на получения резултат от Isaac's Set Test (IST) в началото на проследяването. Установява се, че пациентите с риск за последващ когнитивен спад според изходното ниво на IST имат различен тип на когнитивни, неврологични и функционални нарушения след една година.

Пациентите след инсулт са разделени също и в две подгрупи в зависимост от нивото на хомоцистеин при първоначалната оценка.

5.1. Определяне честотата на леко когнитивно нарушение и деменция до една година след първи остър исхемичен инсулт и определяне на невропсихологични предиктори за развитие на деменция след една година

Нашето изследване е първото в България лонгитудинално проучване на когнитивните нарушения върху селектиран контингент лица с мозъчно-съдова болест след преживян първи исхемичен мозъчен инсулт.

Пациентите прекарвали мозъчен инсулт, освен опасността от внезапна смърт и физическа инвалидизация, имат повишен риск от рецидивиращи инсулти, когнитивни и поведенчески нарушения, които засягат качеството на живот и социалното функциониране. След прекаран инсулт 25% от пациентите имат деменция и развитието на деменция за ≥ 5 години след инсулт остава до 9 пъти по-висока, отколкото съответната по възраст група от популацията. Вероятността от развитие на деменция след инсулта е по-голяма при по-възрастните пациенти. Нужно е да се определят евентуалните ранни маркери и рискови фактори за поява на деменция след инсулт с цел провеждане на по-ефективни интервенции за вторичната профилактика.

Целта на това проучване е да определи честотата на деменцията и когнитивните нарушения при български пациенти до една година след първи исхемичен мозъчен инсулт. Друга цел, която си поставяме е определяне на невропсихологични и други специфични маркери в острата фаза на инсулта, които се асоциират с развитието на отсрочен когнитивен дефицит и деменция при тези пациенти.

Разпределението на пациентите съобразно локализацията на мозъчния инцидент по съдов басейн е представено на табл. 4.

Таблица 4. Локализация – артериална съдова система

Лява каротидна	Дясна каротидна	Вертебро-базиларна
29 пациенти (34%)	39 пациенти (46%)	17 пациенти (20%)

5.1.1. Определяне на честотата на леко когнитивно нарушение и деменция до една година след остър исхемичен инсулт

На изходното изследване 85 хоспитализирани пациенти са диагностицирани и разделени на 3 групи въз основа на клиничните, невропсихологичните и функционалните изследвания:

- 1) пациенти без когнитивни нарушения (БКН),
- 2) пациенти с леко когнитивно нарушение (ЛКН),
- 3) пациенти с деменция (Дем).

Диагнозата «Леко когнитивно нарушение» (ЛКН) е поставена съобразно критериите на Winblad и съавтори (310) и обективно когнитивно нарушение в една или повече когнитивни области под 1.0 SD спрямо съответната по възраст група здрави контроли. Диагнозата „деменция” е поставена съобразно DSM-IV критерии (78).

Групите на БКН, ЛКН или Дем са определени и в проследяващите визити.

Пациентите са класифицирани на 3 подгрупи на изходното изследване на 5-тия ден от острия инсулт:

- 2-ма пациенти (3%) без когнитивни нарушения (БКН),
- 57 пациенти (77%) с леко когнитивно нарушение (ЛКН) и
- 15 болни (20%) с деменция.

Единадесет болни не са успешно проследени.

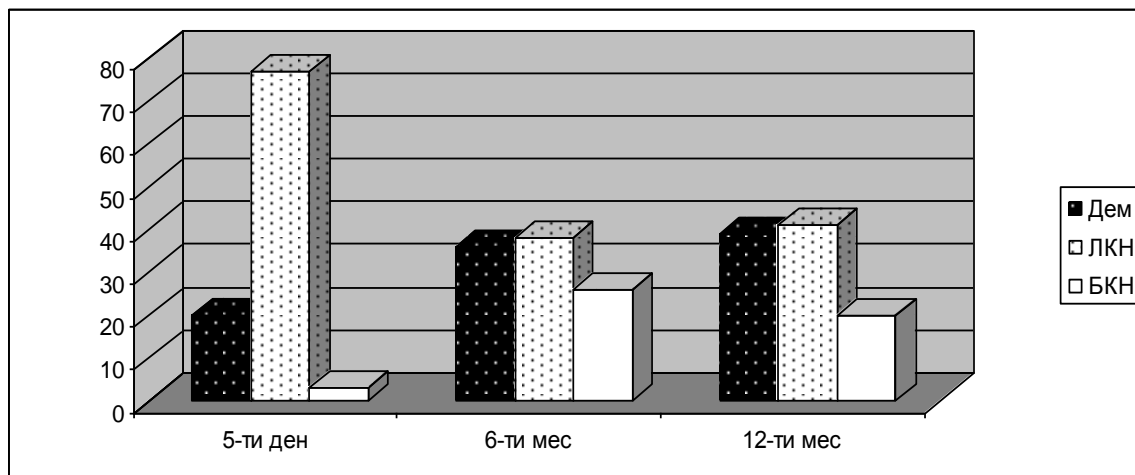
Определените подгрупи са проследени след една година. Проследяващите изследвания установяват, че:

- 15 пациенти (20%) са без когнитивни нарушения (БКН),
- 30 пациенти (41%) са с леко когнитивно нарушение (ЛКН) и
- 29 болни (39%) са с деменция.

Отчетено е каква част от пациентите са се подобрили, каква част са развили деменция, както и тези, които отговарят на критериите БКН, ЛКН и деменция след една година. От групата на пациентите с деменция на изходното изследване, 4-ма болни подобряват когнитивния си статус, 3-ма болни се подобряват до степен на леко когнитивно нарушение, един болен - до степен без когнитивни нарушения и останалите остават с деменция. От групата на

пациенти с леко когнитивно нарушение на изходното изследване, 27 болни остават с ЛКН, 18 болни развиват деменция и 12 пациента се подобряват до степен без когнитивни нарушения (фиг. 2).

Фигура 2. Проследяване на когнитивния статус на пациентите, разделени в подгрупи за една година



Дем - подгрупа пациенти с „деменция“; ЛКН - подгрупа пациенти с леко когнитивно нарушение; БКН - подгрупа пациенти без когнитивно нарушение.

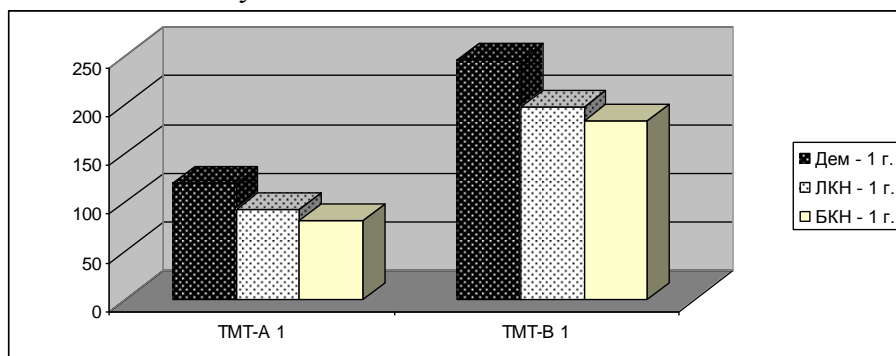
Данните са отразени в проценти

5.1.2. Сравнителен анализ на изходните рискови и невропсихологични маркери за последващ когнитивен дефицит и деменция след една година

Ние сравняваме изходните показатели и невропсихологичните изследвания в трите подгрупи пациенти (БКН, ЛКН, Дем) определени на 12-тия месец. Резултатите показват значими разлики в степента на хипокампалната атрофия ($p < 0.05/p < 0.0001$), в резултатите от IST – теста ($p < 0.01/p < 0.01$), ТМТ-А ($p < 0.01/p < 0.001$), ТМТ-В ($p < 0.001/p < 0.001$), във всички показатели на вербалната памет - отсрочено припомняне ($p < 0.001/p < 0.001$), разпознаване ($p < 0.001/p < 0.01$), непосредствено припомняне ($p < 0.001/p < 0.01$), в паметовата субскала на MMSE ($p < 0.01/p < 0.01$) и MMSE оценката ($p < 0.001/p < 0.01$) между пациентите с деменция и тези от другите групи (ЛКН/БКН) след една година проследяване (фиг. 3, фиг. 4, фиг. 5).

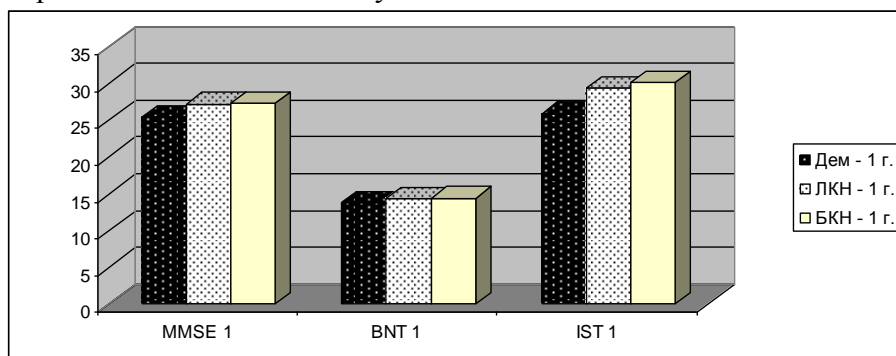
Анализът не установява значими разлики между определените групи в края на първата година след инсулта по отношение на съдовите рискови фактори, лабораторните показатели, както и резултатите от тестовете, касаещи назоваването, праксиса и конструкторните способности от първото изследване на петия ден.

Фигура 3. Сравнение на изходните стойности на ТМТ-А и ТМТ-В в подгрупи пациенти според когнитивния им статус след една година



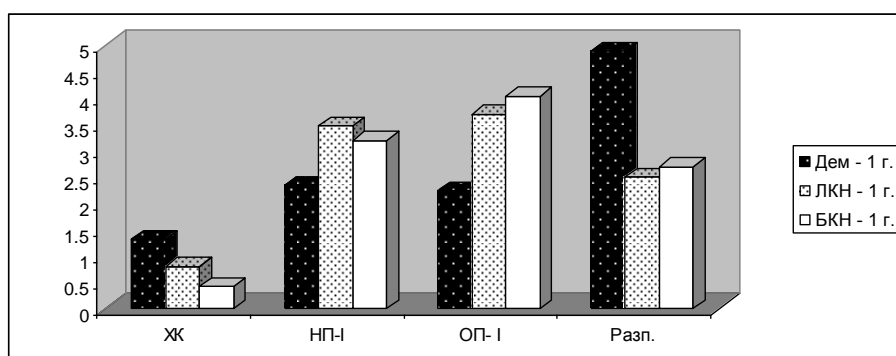
ТМТ-А 1 - Trial Making Test-A, изходно изследване; ТМТ-В 1 – Trial Making Test-B, изходно изследване; Дем - подгрупа пациенти с „деменция”; ЛКН - подгрупа пациенти с леко когнитивно нарушение; БКН - подгрупа пациенти без когнитивно нарушение

Фигура 4. Сравнение на изходните стойности на MMSE, IST, BNT тестове в подгрупи пациенти според когнитивния им статус след една година



MMSE 1- Mini Mental State Examination, изходно изследване; BNT 1 – Boston Naming Test, изходно изследване; IST 1 - Isaac’s Test, изходното изследване; Дем - подгрупа пациенти с „деменция”; ЛКН - подгрупа пациенти с леко когнитивно нарушение; БКН - подгрупа пациенти без когнитивно нарушение

Фигура 5. Сравнение на изходните стойности на хипокампалната атрофия и вербалната епизодична памет в подгрупи пациенти според когнитивния им статус след една година



ХК - хипокампадна атрофия; НП-И – непосредствено припомняне, изходно изследване; ОП-И – отдалечено припомняне, изходно изследване; Разп. – разпознаване, изходно изследване; Дем - подгрупа пациенти с „деменция”; ЛКН - подгрупа пациенти с леко когнитивно нарушение; БКН - подгрупа пациенти без когнитивно нарушение

5.1.3. Обобщение

Честотата на деменция и когнитивни нарушения след мозъчен инсулт варира между различни проучвания. Резултатите от това проучване показват, че до 20% от пациентите проявяват деменция в острата фаза на инсулта и при 39% от болните се установява деменция една година след острия инцидент. При проучвания базирани върху общности честотата на деменция след инсулт е около 30% и честотата на новопоявила се деменция от 7% на първата година се увеличава до 48% след 25 години. Нашите данни за честота на деменция след мозъчен инсулт са в рамките на съобщените по-високи стойности. Разликата в честотата на проява на деменция след мозъчен инсулт между различните проучвания зависи от дизайна на проучването, популацията, критериите за поставяне на диагноза, невроизобразяващите маркери, съдовите рискови фактори, времето на провеждането на невропсихологичните изследвания след прекарания инсулт и от продължителността на проследяването.

При 36.4% от селектираните пациенти се установява лека депресия, която не е свързана значимо с когнитивните нарушения след мозъчния инсулт. Депресията е честа проява при пациенти след прекаран инсулт и достига до 65% честота на проява при различните проучвания (148).

Когнитивните нарушения след инсулт подлежат на лечение в някои случаи, като са възможни и превантивни медикаментозни намеси. Тези възможности подчертават значението на ранната и прецизна диагноза на съдова деменция.

Нашите данни показват, че изходните нарушения в екзекутивните функции/вниманието, паметта, общото когнитивно функциониране и хипокампалната атрофия са асоциирани с развитие на отсрочена деменция при пациенти прекарвали исхемичен мозъчен инсулт. Резултатите от това проучване показват, че хипокампалната атрофия оценена с визуалната скала е най-значимият маркер за развитие на деменция след една година при пациенти с прекаран исхемичен мозъчен инсулт. От друга страна, скорошни проучвания показват, че съдовите рискови фактори в средната възраст са асоциирани с по-висока честота на общата и хипокампадна атрофия (179). Още повече, хипокампалната атрофия присъства не само при болестта на Алцхаймер, но и при мозъчно-съдова болест и подкорова съдова деменция. Тези данни могат да обяснят когнитивен дефицит, корелиращ с хипокампадна атрофия в чист съдов процес (67, 289).

Определянето на когнитивните нарушения в най-ранните фази на прекарания инсулт може да увеличи възможността за редуциране на когнитивния спад след инсулта или дори да служи за превенция на

последващ когнитивен спад. Ранната диагноза на специфични когнитивни нарушения, като паметови или екзекутивни нарушения, може да играе и важна роля при анализа на ефекта върху ежедневното функциониране.

Резултатите от това проучване показват, че когнитивният дефицит в най-ранните фази след инсулта при болни с деменция след една година е доминиран предимно от нарушения в системите на вниманието и екзекутивните функции (изработване на стратегии; вземане на решение; инхибиране на неадекватните за случая, разсейващи решения; както и оценката на обратната връзка за качеството и последователността на извършените операции).

В допълнение на дисекзекутивния синдром, се наблюдава специфичен профил на нарушения във вербалната епизодичната памет. Пациентите с деменция една година след инсулта имат изходни нарушения в паметта като профилът на паметовия дефицит е по хипокампаден тип - със затруднено заучаване, непълноценно самостоятелно припомняне и грешки в процеса на разпознаване на заучения материал. Тези данни корелират с установената хипокампадна атрофия при изходното изследване. Вербалната флуентност също е значимо нарушена в острата фаза на инсулта при пациенти с отсрочена деменция. По отношение на назоваването и праксиса на първата визита, резултатите не показват значими разлики между болните с деменция и тези без когнитивни нарушения една година по-късно.

В заключение, когнитивният спад е честа проява след исхемичен мозъчен инсулт. Разпознаването на невропсихологичните и други рискови маркери, свързани с по-късно развитие на дементен процес, още в ранните фази след инсулта може да служи за по-ефективна превенция на отсрочени когнитивни нарушения и деменция при пациенти с исхемичен мозъчно-съдов инцидент.

5.2. Невропсихологични, функционални и невропсихиатрични проучвания при български пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт и тяхното проследяване

Целта на настоящото проучване е изясняване на невропсихологичния, функционалния и невропсихиатричен профил на пациентите с първи исхемичен мозъчен инсулт в сравнение със здравите контроли, както и тяхното проследяване до една година след исхемичния инсулт.

Изследван е функционалният, неврологичен, когнитивен и невропсихиатричен статус на пациентите на 5-ия ден от хоспитализацията, като данните са съпоставени със здрава контролна група; направено е

последващо проследяване на пациентите на първия месец, на шестия месец и на дванадесетия месец след инсульта.

5.2.1. Клинична характеристика

Проучването е проведено в Отделението по Съдова неврология на МБАЛ-Русе АД за период от 24 месеца. От 1100 хоспитализирани пациенти с исхемични мозъчни инсулти са изследвани 85, които са без тежък неврологичен дефицит и афазия.

Диагнозата е поставяна въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография (КТ) на мозъка. Диагностичната процедура е описана подробно в главата “Методики и контингент”.

5.2.2. Невропсихологични, функционални и невропсихиатрични проучвания

Когнитивните функции при болните и при групата от здрави контроли са оценявани с набор от стандартизирани невропсихологични тестове, чувствителни за леко когнитивно нарушение и покриващи основните познавателни области. Функционалната активност и автономност е оценявана с 4-точкова версия на скалата за изпълнение на различни инструментални ежедневни дейности (4-IADL), свързани със способността за водене на независим живот. Включени са следните дейности: използване на телефон, придвижване с транспортни средства, прием на медикаменти и справяне със собствените финанси. За невропсихиатрична оценка на депресивността е приложена Гериатричната скала за депресия – кратка версия (GDS). Наличие на депресия е отчетена при 4 и повече точки. Ограниченията в четирите инструментални ежедневни дейности и депресивните симптоми са изследвани на всички следващи визити.

Характеристиките на включените групи изследвани лица са представени на таблица 3 в главата “Методики и контингент”.

Разликите между групите във възрастта, образованието, резултатите от ежедневните дейности, MMSE и NIHSS са оценявани с помощта на non paired t-test.

Резултатите от проведения анализ не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта и образователния ценз.

Статистически значима е разликата в изходното ниво на общия когнитивен статус (MMSE), който остава в диапазона на лекото когнитивно нарушение за пациентите.

Таблица 5 показва резултатите от невропсихологичните, функционалните и невропсихиатричните скали при здравите контроли и пациентите в началото (5-ти ден от хоспитализацията) и при последващите проследяващи оценки.

Таблица 5. Невропсихологично, функционално и невропсихиатрично представяне при нормални здрави контроли (НК) и пациентите на 5-я ден от хоспитализацията (начало) и последващи оценки

	Контроли	Пациенти с инсулт 5-ти ден	Пациенти с инсулт 1-ви месец	Пациенти с инсулт 6-ти месец	Пациенти с инсулт 12-ти месец
MMSE	27.9 (1.3)	26.6 (2.3)**	26.3 (2.8)**	26.9 (2.2)*	26.4 (2.8)*
• Ориентация	10.0 (0.0)	9.7 (0.6)*	9.6 (1.0)*	9.7 (0.7)*	9.6 (0.8)**
• Памет	5.5 (0.7)	5.4 (0.8)	5.3 (0.9)	5.4 (0.8)	5.3 (0.9)
• Внимание	4.4 (0.7)	4.1 (1.1)	4.0 (1.1)	4.2 (1.0)	4.0 (1.3)
• Език	7.1 (0.7)	6.6 (0.7)**	6.7 (0.7)*	6.9 (0.6)	6.8 (0.8)
• Праксис	0.9 (0.3)	0.8 (0.4)	0.7 (0.5)	0.8 (0.4)	0.7 (0.4)
IST	34.8 (3.1)	28.4 (5.9)***	28.5(6.3)***	30.0 (5.7) ***	29.4 (5.7)***
4-IADL	0 (0)	0.2 (0.6)	0.6 (1.0)**	0.5 (0.9)**	0.7 (1.6)*
CERAD					
Епизодична памет					
- Непоср. прип.					
• I опит	4.0 (1.5)	3.0 (1.4)**	4.3 (1.5)	4.7 (1.7)~	4.6 (1.7)~
• II опит	6.6 (1.1)	5.1 (1.6)***	5.8 (1.6)*	6.0 (1.7)	6.1 (1.7)
• Шопит	7.3 (1.1)	6.0 (1.6)***	6.3 (1.9)***	6.3 (1.6)***	6.6 (1.6)***
- Отсроч. прип.	5.3 (1.6)	3.3 (2.2)***	4.4 (2.6)	4.7 (2.2)	5.2 (2.4)
-Разпознаване	18.7 (1.3)	16.6 (2.8)***	17.9 (2.3)~	18.0 (2.3)	18.3 (2.0)
TMT-A	57.3 (13.6)	98 (46)***	86 (41)***	80 (38)**	83 (44)**
TMT-B	111.7(27.3)	209 (73)***	188 (81)***	174 (74)***	173 (77)***
BNT	14.6 (0.6)	14.1 (1.1)~	14.5 (0.9)	14.6 (0.7)	14.6 (0.7)
Figure copying	10.5 (0.7)	10.2 (1.1)	10.3 (1.1)	10.2 (1.1)	10.2 (1.0)
GDS	3.4 (2.0)	4.2 (3.2)	4.2 (3.1)	3.8 (3.4)	3.8 (3.5)

Данните са средно-аритметични, стандартното отклонение (SD) е дадено в скоби. При сравняване (t-test или chi-square) с контролите ~ p<0.09; * - p<0.05; ** - p<0.01; *** - p<0.001. Незначими резултати са с p> 0.1

Непоср. прип. – Непосредствено припомняне; Отсроч. прип. – Отсрочено припомняне; MMSE - Mini Mental State Examination; IST - Isaac's Set Test; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery; TMT-A – Trail Making Test, част А; TMT-B – Trail Making Test, част В; BNT – Boston Naming Test; Figure copying – Копиране на фигури; GDS - Geriatric Depression Scale

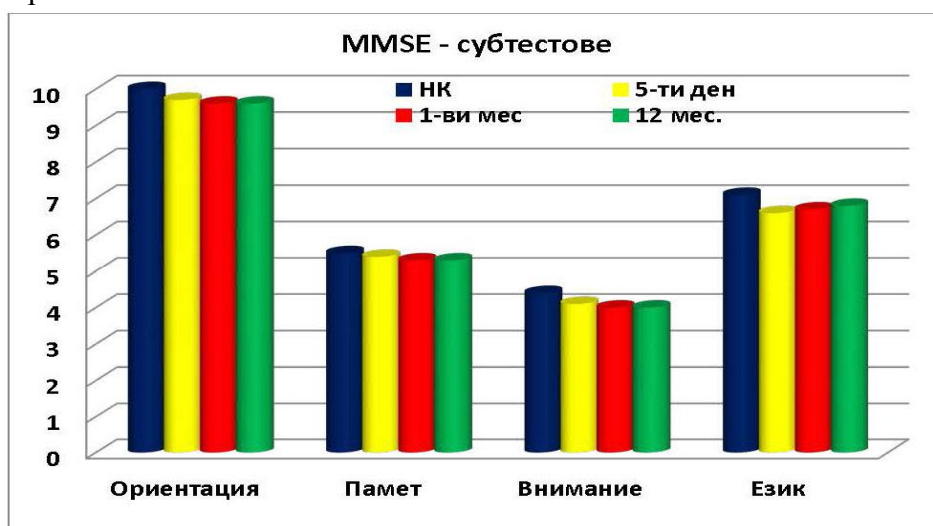
В проучването са включени 85 пациенти, 67 мъже и 18 жени, на средна възраст 65.6±5.6 години (диапазон: 50-80 год.). Средната стойност на резултата от NIHSS е 4.6 ± 0.9 в острата фаза на инсулта в началото. Лека депресия е установена при 36.4% от пациентите в началото. Пациентите с

инсулт имат значително по-ниско представяне при повечето когнитивни задачи при първото начално оценяване. Има само две познавателни области – език (BNT) и праксис (Figure copying), където резултатите са в същия диапазон като този на контролите.

Функционалните инструментални ежедневни дейности са значително засегнати при повечето пациенти с инсулт.

Най-съществени различия между пациентите и нормалните здрави контроли се откриват при тестовете, оценяващи ориентацията, екзекутивните функции и паметта. Общото когнитивно функциониране на пациентите като сбор точки (MMSE) в началото е значително по-ниско от средната оценка на здравите контроли (НК). Общата оценка от MMSE е редуцирана поради дефицит в ориентацията и езика, макар че пациентите са като цяло с относително съхранено езиково функциониране (фиг. 6).

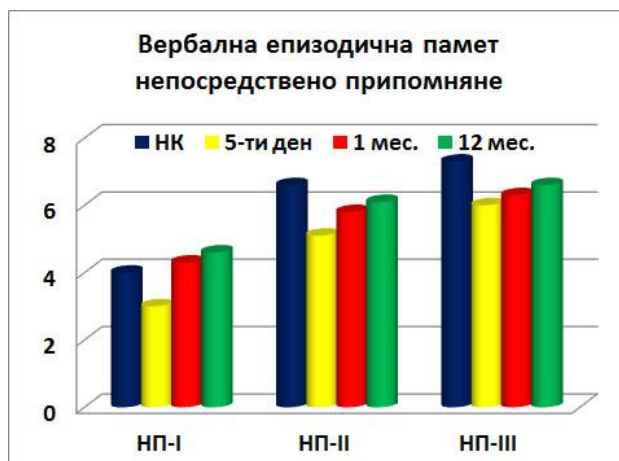
Фигура 6. Резултати от проследяващите субтестове за общо когнитивно функциониране



MMSE - Mini Mental State Examination; НК - Контроли

Пациентите са със значимо по-ниски резултати при всички изследвания на вербална флуидност (IST). Тяхното представяне при тестването на паметта се характеризира с нарушения в краткосрочната памет, забавено заучаване, по-ниско ниво на припомняне на заученото и извличането от дългосрочната памет (фиг. 7, фиг. 8). Видът на паметовото нарушение е подобен на наблюдавания при засягане на медиалния темпорален дял.

Фигура 7. Резултати от проследяващите тестове, оценяващи вербалната епизодична памет – непосредствено припомняне



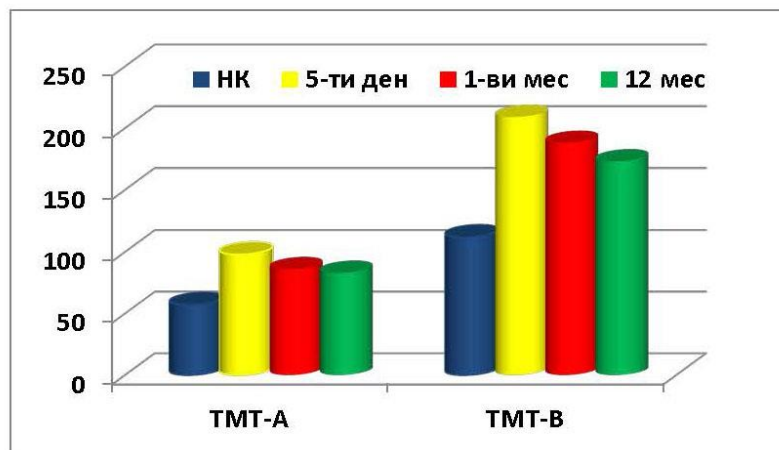
НП-I – Непосредствено припомняне-опит I, НП-II - Непосредствено припомняне-опит II; НП-III - Непосредствено припомняне-опит III; НК – Контроли

Фигура 8. Резултати от проследяващите тестове, оценяващи вербалната епизодична памет – отсрочено припомняне и разпознаване



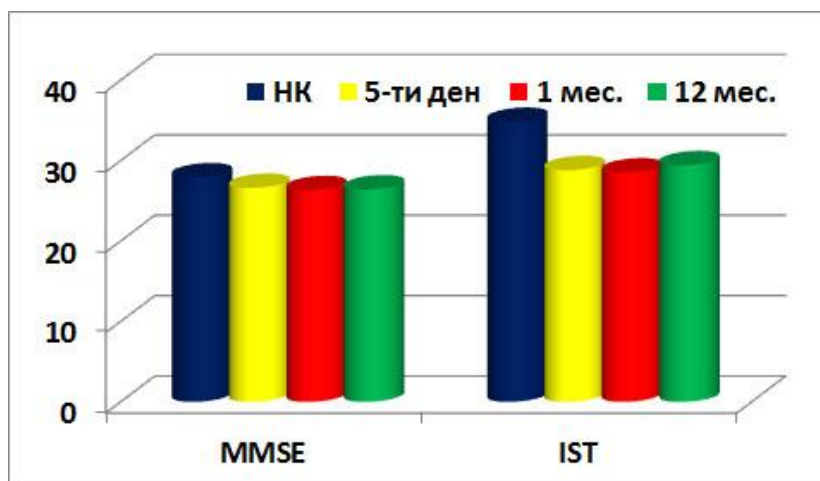
ОП – Отсрочено припомняне; НК - Контроли

Фигура 9. Резултати от тестовете, оценяващи вниманието и ексекутивните функции (скорост на обработка на информацията и превключване на вниманието)



TMT-A – Trail Making Test-A; TMT-B – Trail Making Test-B; НК – Контроли

Фигура 10. Резултати от изследването на общото когнитивно функциониране (MMSE) и екзекутивните функции (вербална флуентност) (IST)



MMSE - Mini Mental State Examination; IST- Isaac's Set Test; HK - Контроли

Фигура 11. Резултати, проследяващи функционалното възстановяване



4-IADL - Instrumental Activities of Daily Living; HK – Контроли; 5-ти ден – Изходно изследване на пациентите

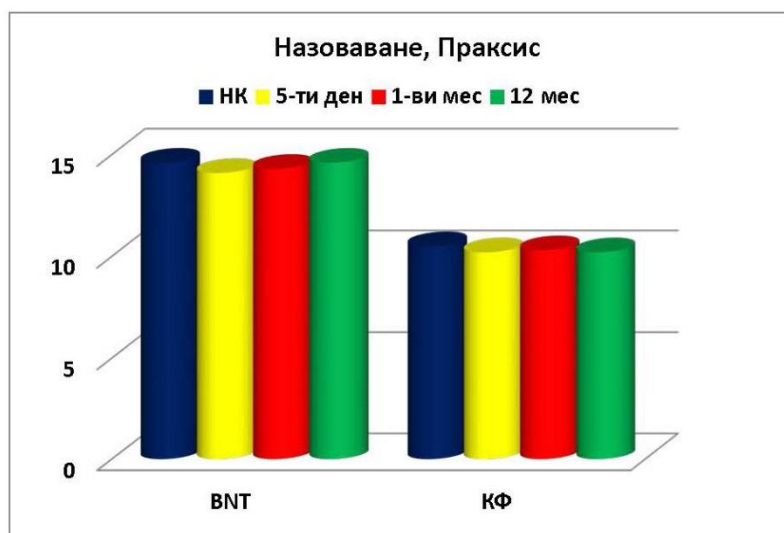
Най-значими разлики между двете групи за целия период на проучването се установяват при тестовете, които изследват екзекутивните функции – IST и TMT (A и B). Всички пациенти още в началото са с намалена когнитивна подвижност и забавяне, с нарушения в подвижността при превключване между различни мисловни схеми и при извличане от дългосрочната семантична памет.

Последващите оценки при проследяването разкриват някои промени в профила на нарушенията, но общото когнитивно представяне (MMSE) и екзекутивните функции (фиг. 9, фиг. 10) остават на значимо по-ниско ниво в сравнение с контролите. Пациентите показват по-добри резултати при изследването на 6-ия месец, но една година след инсульта се отчитат по-ниски резултати при когнитивните тестове, както и при функционалната скала за

изпълнение на различни ежедневни инструментални дейности (4-IADL), свързани със способността за водене на независим живот (фиг. 11).

По отношение на тестовете, оценяващи езиково-речевите способности и конструктивния праксис, анализът на данните показва липса на значими разлики между пациентите и здравите контроли през целия едногодишен период (фиг. 12).

Фигура 12. Резултати от тестовете, оценяващи речевите и конструктивни способности



ВНТ – Boston Naming Test; КФ – Копиране на фигури; НК – Контроли; 5-ти ден - Изходно изследване на пациентите

Фигура 13. Резултати от скалата за оценка на депресивните прояви



GDS – Geriatric Depression Scale; НК – Контроли; 5-ти ден – Изходно изследване

При 36,4% от пациентите се диагностицира лека депресия в началото, но тя не се асоциира със значим слединсултен когнитивен спад в нашето проучване (фиг. 13).

5.2.3. Обобщение

Основните данни сочат, че изследваните от нас пациенти с исхемичен мозъчен инсулт показват невропсихологичен профил, който съчетава както нарушение в екзекутивните функции, така и паметови нарушения. Оригиналността на нашето проучване е в лонгитудиналното изследване (12 месеца) на когнитивните функции на 85 пациенти след исхемичен инсулт и сравнение с контролна група лица.

Докато когнитивните промени, предшестващи развитието на болестта на Алцхаймер (БА) се проявяват с нарушения в епизодичната памет, съдовата деменция често се свързва с дефицит в екзекутивните функции. Въпреки това при много от пациентите са засегнати няколко когнитивни области, като вероятно те са свързани с локализацията и размера на анатомичните лезии (48). В нашето изследване нарушенията във вниманието, екзекутивните функции, психомоторната скорост и когнитивната подвижност, паметта и ориентацията са статистически значимо свързани със слединсултния когнитивен статус. Проведеният статистически анализ показва, че първоначалните отклонения във вниманието и екзекутивните функции са статистически значими и характеризират групата на пациентите с последващ когнитивен спад. Краткосрочната памет и вербалната флуидност също са значимо нарушени. Данните показват при инсултното болните нарушение в свободното припомняне и почти нормално разпознаване, в сравнение с контролите. Тези резултати, в съчетание с нарушените екзекутивни функции, са в съгласие с проучванията, подчертаващи значението на фронто-субкортикалните дисфункции при подкорова съдова деменция. По отношение на назоваването и разбирането резултатите не показват значими разлики между болните и здравите контроли. Дали дефицитът в специфичните познавателни сфери е свързан с последващ (отсрочен) във времето когнитивен и функционален спад при пациентите с исхемичен инсулт, не е изяснено в детайли. Нашите резултати показват, че в подългосрочен план настъпва известно възстановяване на когнитивните нарушения след инсулта. Необходимо е да се отчитат корелациите между установените дефицити и проявената неврологична симптоматика в хода на протичане на исхемичния инцидент. Значимите отклонения в повечето познавателни области през острата фаза на инсулта могат да бъдат свързани и с настъпилите промени в регионалния и общ мозъчен кръвоток, развилата се хипоперфузия и остра исхемия, съответно и съпътстващ периинфарктен вазогенен мозъчен оток. Отчетеното подобрене при част от пациентите за някои от тестовете при проследяващите визити вероятно са резултат от нормализиране на невронните функции след частично възстановяване на

мозъчния кръвен ток и резорбция на отока, настъпващи в подострата фаза на инсулта.

При повечето пациенти се наблюдава подобрене между първия и 6-тия месец след инсулта, което е подобно с проучването на Tham и съавт. (281), където е установено, че след 6 месеца до 1 година 10% от пациентите с инсулт и когнитивно увреждане (но не деменция) са се възстановили. Това е в съответствие и с развиващите се структурни и функционални промени и реорганизация в подострата и хронична фаза на инсулта. В изследване сред общата популация процентът на пациентите, които показват такова подобрене обаче е по-нисък - 2,7% след 5 години (235).

Селективният дисекзекутивен синдром, проявен чрез резултатите от тестовете за вербална флуидност и TMT-B показва значима зависимост с ранното функционално нарушение в инструменталните дейности (IADL) и последваща деменция при проспективни популационни проучвания (220). Oksala и съавтори (211) показват, че при пациенти с исхемичен инсулт когнитивните нарушения след мозъчно-съдовия инцидент, специално в екзекутивните функции и зрително-пространствения/конструктивен праксис, са свързани с по-лоша прогноза за преживяемост. Важно е да се идентифицират пациенти, при които могат да се подобрят когнитивните нарушения, защото песимистично мнение, че когницията не се възстановява не е приложимо за всички тези пациенти.

5.3. Рискови фактори: сърдечно-съдови, лабораторни и неврорадиологични за когнитивен спад след исхемичен мозъчен инсулт

Целта на настоящото проучване е изясняване на предиктивната стойност на съдовите рискови фактори, хомоцистеин и невроизобразяващи рискови фактори за развитие на дългосрочен когнитивен дефицит при пациенти след исхемичен мозъчен инсулт.

В съвременното общество настъпилите промени в начина на живот, намалената двигателна активност, постоянно увеличаващия се стрес водят до увеличаване разпространеността на съдовите рискови фактори, които пък повишават риска от допълнително увреждане на централната нервна система. Има достатъчно научни доказателства за ефекта на съдовите рискови фактори върху структурните промени в мозъка и съответно тяхното отражение върху когнитивните процеси и нормалното стареене. Сега съвсем ограничен процент от населението има само един изолиран съдов рисков фактор като захарен диабет тип 2 (ЗД), артериална хипертония (АХ), затлъстяване и дислипидемия, в повечето случаи се открива комбинация от тях. Широко разпространение през последните години се установява за

метаболитния синдром, в който рисковите фактори имат синергичен ефект, като честотата му се движи между 20% и 30% в световен мащаб и се увеличава с напредване на възрастта, съответно се увеличават неговите ефекти върху ЦНС и спомагат за развитие на мозъчно-съдова патология. Влиянието на съдовите рискови фактори върху ЦНС е изследвано в множество проучвания и получените резултати все още се дискутират. Тук ще бъде представено влиянието на най-често срещаните съдови рискови фактори върху когницията при изследваните пациенти с първи исхемичен инсулт.

5.3.1. Клинична характеристика

При всички 85 включени пациенти, както и при здравите контроли е снета подробна анамнеза за минали и съпътстващи към момента заболявания. Проведено е щателно изследване на соматичния и неврологичен статус. Приложени са подробни лабораторни изследвания на кръв и урина, с цел уточняване на причините за когнитивния дефицит при болните с исхемичен инсулт.

Единадесет болни не са успешно проследени.

Анамнезата за медицински, неврологични и психиатрични проблеми се получава от болния, членове на семейството му (съпруг\а или деца) или други лица, които се грижат за него. Снети са данни за предшестваща артериална хипертония, захарен диабет, ритъмни и проводни сърдечни нарушения, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, тютюнопушене. Отразени са телесното тегло и ръст, съответно е изчислен индекса на телесна маса (Body Mass Index - BMI). Отчетени са възрастта и пола.

5.3.2. Съдови рискови фактори

Съдовите рискови фактори са оценявани и идентифицирани чрез следните критерии:

= Артериална хипертония: измерване на артериалното налягане при включването и на всяка следваща проследяваща визита. Пациентите и контролите с анамнеза за прием на антихипертензивна терапия и тези със систолно АН ≥ 140 mm Hg и диастолно АН ≥ 90 mm Hg, са оценени като хипертоници;

= Захарен диабет: Пациентите и контролите с анамнеза за прием на орални хипогликемични агенти и/или приложение на инсулин; също и с повишена кръвна захар $> 6,0$ mmol/L, са оценени като диабетици;

= Хиперхолестеролемия: Пациентите и контролите с анамнеза за прием на липидопонижаващи медикаменти; също и с повишени стойности на холестерол $> 5,2$ mmol/L;

= Хипертриглециридемия: Пациентите и контролите с анамнеза за прием на липидопонижаващи медикаменти; също и с повишени стойности на триглицериди > 1,8 mmol/L;

= ЕКГ и рентгенография на бели дробове и сърце за оценка на сърдечния статус;

= Индексът на телесната маса (ИТМ, body mass index-BMI) е медико-биологичен показател, който служи за определяне на нормалното, здравословно тегло при хора с различен ръст и за диагностициране на затлъстяване и недохранване. Индексът на телесната маса се измерва в килограми на квадратен метър и се определя по следната формула:

$$BMI = \frac{W}{h^2},$$

BMI - индекс на телесната маса;

W - тегло в килограми; h^2 - височина в метри.

Световната здравна организация указва следните норми за индекс на телесна маса независимо от възрастта, пола или други индивидуални характеристики.

поднормено тегло	< 18,5
нормално тегло	18,5 — 24,99
наднормено тегло	≥ 25,0
предзатлъстяване	25,0 — 29,99
затлъстяване	≥ 30,0

Неврологичният дефицит, съответно тежестта на инсульта, е оценяван с NIH Stroke Scale (NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale). Пациенти с общ сбор > 6 точки в началото, не са включвани в проучването. Базовата средна стойност на NIHSS е 4.6 ± 0.9 .

5.3.3. Лабораторни изследвания

Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина, кръвна захар, серумни електролити, липиден профил – холестерол и триглицериди, С-реактивен протеин (С-РР), концентрация на хомоцистеин в кръвен серум или кръвна плазма (EDTA). Използван е Homocysteine Reagent Pack, като изследването е извършено чрез флуоресцентно поляризационен имуноанализ (FPIA). Референтни граници: 3,36 – 14,24 $\mu\text{mol/l}$. При 67 от всички 85 пациенти (78.8%) е установена хиперхомоцистеинемия ($>14 \mu\text{mol/L}$).

Ежедневната активност е оценявана с 4-точкова версия на скалата за изпълнение на различни инструментални ежедневни дейности (4-IADL), свързани със способността за водене на независим живот. Резултатите от четирите дейности се сумират, за да се получи общ резултат. При наличие на една или повече точки е възможно да се касае за деменция или да съществува голяма вероятност за развитието и.

5.3.4. Неврорадиологични маркери

При хоспитализацията на всички пациенти е проведена нативна компютърна томография (КТ) на глава в първите 24 часа. Изследвани и оценявани са налични изменения в базалните ганглии (БГ), бялото мозъчно вещество (БМВ) и хипокампадна атрофия (ХА). В изследването е използвана скалата на Scheltens - Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging, но адаптирана за КТ.

За оценка на хипокампалната атрофия (ХА) също е приложена визуална скала на Scheltens - Visual rating of medial temporal lobe atrophy. Степента на ХА е оценявана от 0 до 4 точки.

Диагностичната процедура е описана подробно в главата “Методики и контингент”.

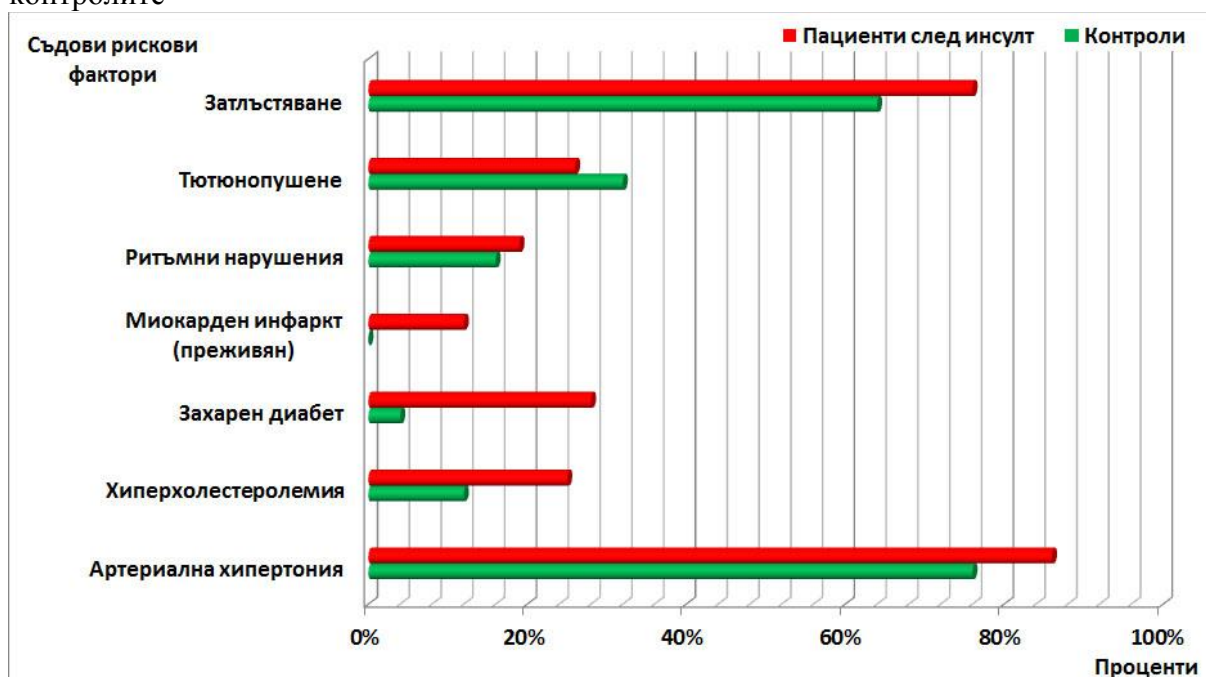
Захарният диабет е значимо по-чест при пациенти след прекаран инсулт в сравнение със здравите контроли. Не се установява значима разлика между двете групи по отношение на артериалната хипертония и останалите съдови рискови фактори (таблица 6, Фиг. 14).

Таблица 6. Съдови рискови фактори на пациентите и здравите контроли

Исходно изследване	Здрави контроли N=25	Пациенти след исхемичен инсулт N=85
АХ	76%	86%
Хиперхолестеролемия	12%	25%
Захарен диабет	4%	28% *
Ритъмни нарушения	16%	19%
Преживян МИ	0%	12%
Тютюнопушене	32%	26%
Затлъстяване	64%	76%

АХ – Артериална хипертония; МИ – миокарден инфаркт

Фигура 14. Сравняване съдовите рискови фактори на пациентите след инсулт и контролите



5.3.5. Влияние на съдовите рискови фактори за когнитивни нарушения

Данните за съдовите рискови фактори са обработени чрез мултивариантен регресионен анализ на отделни зависими променливи и са представени на следващите таблици.

Установихме, че артериалната хипертония ($b=-0.35$, $p<0.001$) и тежестта на хипокампалната атрофия ($b=0.26$, $p<0.01$) влияят значимо върху функционалния изход след една година, оценяван с 4-IADL скалата (табл. 7).

Таблица 7. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху функционалния изход (4-IADL) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: 4-IADL (12-ти месец) R=0.484 R ² =0.235 ажустиран R ² =0.165 F(6,66)=3.379 p<0.05					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(66)	p
Хомоцистеин	-0.029	0.109	-0.005	0.021	-0.621	0.794
<u>АХ</u>	<u>-0.354</u>	<u>0.110</u>	<u>-1.648</u>	<u>0.510</u>	<u>-3.230</u>	<u>0.002</u>
ПВЛ	-0.022	0.136	-0.028	0.170	-0.163	0.870
ДБМВ-СЛ	0.085	0.127	0.036	0.054	0.669	0.505
<u>Хипокамн</u>	<u>0.268</u>	<u>0.118</u>	<u>0.513</u>	<u>0.227</u>	<u>2.259</u>	<u>0.027</u>
БГ	0.062	0.125	0.021	0.041	0.499	0.619

4-IADL – скала за изпълнение на инструментални ежедневни дейности на 12-ти месец;
 АХ – артериална хипертония; ПВЛ – перивентрикуларни лезии; ДБМВ-СЛ – дълбоко бяло мозъчно вещество – супратенториални лезии; БА - базални ганглии

По отношение на останалите изследвани рискови фактори не се установяват статистически значими въздействия от тяхна страна за функционалната активност на пациентите след едногодишно проследяване.

Захарният диабет (b=0.24, p<0.051) има статистически значимо влияние за настъпилите нарушения във вниманието на 12-я месец след инсулта (табл. 8).

Таблица 8. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху вниманието (субтест от MMSE) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: Внимание (MMSE) (12-ти месец) R=0.558 R ² =0.311 ажустиран R ² =0.200 F(10,62)=2.805 p<0.006					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(62)	p
Хомоцистеин	-0.168	0.111	-0.025	0.016	-1.524	0.133
АХ	-0.119	0.109	-0.433	0.399	-1.086	0.281
Холестерол	0.072	0.116	0.083	0.134	0.618	0.539
<u>ЗД</u>	<u>0.243</u>	<u>0.119</u>	<u>0.664</u>	<u>0.325</u>	<u>2.044</u>	<u>0.045</u>
ВМІ	0.032	0.120	0.008	0.029	0.266	0.790
<u>Тютюнопушене</u>	<u>0.322</u>	<u>0.118</u>	<u>0.923</u>	<u>0.337</u>	<u>2.741</u>	<u>0.008</u>
ПВЛ	0.018	0.136	0.018	0.133	0.136	0.892
ДБМВ-СЛ	0.003	0.133	0.001	0.045	0.020	0.984
<u>Хипокамн</u>	<u>-0.336</u>	<u>0.122</u>	<u>-0.505</u>	<u>0.184</u>	<u>2.744</u>	<u>0.008</u>
БГ	-0.170	0.124	-0.045	0.033	-1.368	0.176

Внимание (MMSE) – субтест от MMSE за оценка на вниманието на 12-ти месец; ЗД – захарен диабет; ВМІ – индекс на телесна маса.

Установихме, че тютюнопушенето оказва статистически значимо влияние върху екзекутивните функции (b=-0.22, p<0.05), вниманието (b=0.32, p<0.001) и вербална епизодична памет – отсрочено припомняне (Тест 10

думи) ($b=0.27$, $p<0.01$), проследени на 12-я месец при пациентите с инсулт (табл. 8, табл. 9, табл. 10).

Таблица 9. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху екзекутивните функции (ТМТ-В) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: ТМТ-В (12-ти месец) R=0.674 R ² =0.454 ажустиран R ² =0.366 F(10,62)=5.164 p<0.00002					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(62)	p
<u>Хомоцистеин</u>	<u>0.220</u>	<u>0.098</u>	<u>1.993</u>	<u>0.889</u>	<u>2.239</u>	<u>0.029</u>
АХ	0.058	0.097	12.924	21.794	0.593	0.555
Холестерол	-0.097	0.103	-6.932	7.328	-0.946	0.348
ЗД	0.069	0.105	11.519	17.758	0.649	0.519
ВМІ	-0.171	0.107	-2.519	1.576	-1.599	0.115
<u>Тютюнопушене</u>	<u>-0.220</u>	<u>0.105</u>	<u>-38.668</u>	<u>18.396</u>	<u>-2.102</u>	<u>0.039</u>
ПВЛ	0.186	0.121	11.153	7.259	1.536	0.129
ДБМВ-СЛ	0.044	0.119	0.909	2.453	0.370	0.712
<u>Хипокамп</u>	<u>0.263</u>	<u>0.109</u>	<u>24.255</u>	<u>10.064</u>	<u>2.410</u>	<u>0.019</u>
<u>БГ</u>	<u>0.254</u>	<u>0.110</u>	<u>4.102</u>	<u>1.783</u>	<u>2.301</u>	<u>0.025</u>

ТМТ-В – тест за оценка на екзекутивните функции чрез отчитане времето за изпълнение на 12-ти месец.

Таблица 10. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху вербалната епизодична памет – отсрочено припомняне (Тест 10 думи) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: Отсрочено припомняне (Тест 10 думи) (12-ти месец) R=0.646 R ² =0.417 ажустиран R ² =0.323 F(10,62)=4.434 p<0.0001					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(62)	p
<u>Хомоцистеин</u>	<u>-0.309</u>	<u>0.102</u>	<u>-0.087</u>	<u>0.029</u>	<u>-3.039</u>	<u>0.003</u>
АХ	-0.102	0.101	-0.718	0.703	-1.019	0.312
Холестерол	0.149	0.107	0.331	0.236	1.399	0.167
ЗД	-0.112	0.109	-0.587	0.573	-1.025	0.309
ВМІ	-0.024	0.110	-0.011	0.051	-0.216	0.829
<u>Тютюнопушене</u>	<u>0.267</u>	<u>0.108</u>	<u>1.464</u>	<u>0.594</u>	<u>2.465</u>	<u>0.016</u>
ПВЛ	-0.084	0.125	-0.158	0.234	-0.675	0.502
ДБМВ-СЛ	-0.028	0.123	-0.018	0.079	-0.228	0.820
<u>Хипокамп</u>	<u>-0.401</u>	<u>0.113</u>	<u>-1.182</u>	<u>0.324</u>	<u>-3.638</u>	<u>0.001</u>
<u>БГ</u>	<u>0.078</u>	<u>0.114</u>	<u>0.039</u>	<u>0.057</u>	<u>0.681</u>	<u>0.498</u>

Отсрочено припомняне (Тест 10 думи) – отчетеният резултат на 12-ти месец

По отношение на останалите изследвани съдови рискови фактори не се установяват статистически значими въздействия върху екзекутивните функции, вниманието и вербалната епизодична памет (отсрочено припомняне) на 12-я месец след преживения инсулт.

5.3.6. Лабораторни маркери за когнитивни нарушения

Повишената плазмена концентрация на хомоцистеин, изследвана в началото, води до статистически значимо по-лоши резултати при едногодишното проследяване на пациентите в няколко когнитивни области: внимание и екзекутивни функции (ТМТ-В) ($b=0.22$, $p<0.01$), а също и памет – непосредствено припомняне (Тест 10 думи–I опит) ($b=-0.33$, $p<0.001$) и отсрочено припомняне (Тест 10 думи) ($b=-0.30$, $p<0.01$) - (табл. 9, табл. 10, табл. 11)

Таблица 11. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху памет – непосредствено припомняне-опит I (Тест 10 думи) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: Непосредствено припомняне-опит I (Тест 10 думи) (12-ти месец) R=0.501 R ² =0.251 ажустиран R ² =0.129 F(10,62)=2.072 p<0.040					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(62)	p
<u>Хомоцистеин</u>	<u>-0.332</u>	<u>0.115</u>	<u>-0.066</u>	<u>0.023</u>	<u>-2.881</u>	<u>0.005</u>
АХ	0.029	0.114	0.144	0.561	0.257	0.798
Холестерол	0.078	0.121	0.121	0.189	0.642	0.523
ЗД	-0.121	0.123	-0.447	0.457	-0.976	0.333
ВМІ	0.054	0.125	0.017	0.041	0.429	0.669
Тютюнопушене	0.063	0.123	0.244	0.474	0.516	0.608
ПВЛ	-0.149	0.141	-0.198	0.187	-1.057	0.294
ДБМВ-СЛ	0.005	0.139	0.002	0.063	0.033	0.973
<u>Хипокамп</u>	<u>-0.271</u>	<u>0.128</u>	<u>-0.549</u>	<u>0.259</u>	<u>-2.119</u>	<u>0.038</u>
БГ	0.024	0.129	0.009	0.046	0.187	0.852

Непосредствено припомняне-опит I (Тест 10 думи) – отчетеният резултат на 12-ти месец

5.3.7. Неврорадиологични маркери за когнитивни нарушения

Тежестта на хипокампалната атрофия, оценена чрез 5-степенната скала (от 0 до 4) на Scheltens и съавтори статистически значимо е свързана с по-ниските резултати на 12-я месец в следните когнитивни области: общо когнитивно функциониране - MMSE ($b=-0.27$, $p<0.01$), внимание и екзекутивни функции: (ТМТ-В) ($b=0.26$, $p<0.01$) и IST ($b=-0.4$, $p<0.001$), памет-субтест от MMSE ($b=-0.31$, $p<0.01$) и тест 10 думи-непосредствено припомняне ($b=-0.27$, $p<0.01$), отсрочено припомняне ($b=-0.40$, $p<0.001$) и разпознаване ($b=-0.33$, $p<0.01$) (табл. 8, табл. 9, табл. 10, табл. 11, табл. 12, табл. 13, табл. 14, табл. 15).

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

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

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

Таблица 13. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху краткосрочна памет (субтест от MMSE) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: Памет (MMSE) (12-ти месец) R=0.334 R ² =0.112 ажустиран R ² =0.031 F(6,66)=1.382 p<0.235					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(66)	p
Хомоцистеин	-0.110	0.118	-0.012	0.012	-0.936	0.352
АХ	-0.034	0.118	-0.090	0.312	-0.288	0.774
ПВЛ	0.121	0.147	0.086	0.104	0.825	0.412
ДБМВ-СЛ	-0.069	0.137	-0.017	0.033	-0.509	0.612
<u>Хипокамн</u>	<u>-0.307</u>	<u>0.128</u>	<u>-0.334</u>	<u>0.139</u>	<u>-2.403</u>	<u>0.019</u>
БГ	-0.059	0.134	-0.011	0.025	-0.442	0.660

Памет (MMSE) – субтест от MMSE за оценка на паметта на 12-ти месец

Таблица 14. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху памет - разпознаване (Тест 10 думи) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: Разпознаване (Тест 10 думи) (12-ти месец) R=0.478 R ² =0.229 ажустиран R ² =0.105 F(10,62)=1.841 p<0.072					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(62)	p
Хомоцистеин	-0.053	0.117	-0.012	0.027	-0.456	0.649
АХ	0.026	0.115	0.148	0.655	0.225	0.822
Холестерол	0.011	0.123	0.019	0.220	0.087	0.931
ЗД	-0.027	0.126	-0.114	0.534	-0.214	0.831
ВМІ	0.039	0.127	0.015	0.047	0.314	0.755
Тютюнопушене	0.119	0.124	0.528	0.553	0.955	0.343
ПВЛ	-0.163	0.144	-0.248	0.218	-1.139	0.259
ДБМВ-СЛ	-0.031	0.141	-0.016	0.073	-0.221	0.826
<u>Хипокамн</u>	<u>-0.328</u>	<u>0.129</u>	<u>-0.765</u>	<u>0.302</u>	<u>-2.529</u>	<u>0.014</u>
БГ	-0.038	0.131	-0.015	0.053	-0.287	0.775

Разпознаване (Тест 10 думи) – отчетеният резултат на 12-ти месец

Таблица 15. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху ексекутивните функции (IST) на 12-ти месец

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

IST- тест за категориална вербална флуидност на 12-ти месец

Лезиите в базалните ганглии (БГ) разделени на: нуклеус каудатус, путамен, глобус палидус, таламус и вътрешната капсула; измерени чрез скалата на Scheltens и съавтори, показват значимо въздействие върху езиковото представяне (субтест от MMSE) (b=-0.30, p<0.01) и вниманието/ексекутивните функции (ТМТ-В) (b=-0.33, p<0.01) (табл. 9, табл. 16).

Таблица 16. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху езика (субтест от MMSE) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: Език (MMSE) (12-ти месец) R=0.463 R ² =0.214 ажустиран R ² =0.143 F(6,66)=3.004 p<0.012					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(66)	p
Хомоцистеин	-0.032	0.111	-0.003	0.011	-0.292	0.770
АХ	-0.018	0.111	-0.044	0.264	-0.166	0.868
ПВЛ	-0.111	0.138	-0.071	0.088	-0.805	0.423
ДБМВ-СЛ	-0.188	0.129	-0.041	0.028	-1.456	0.150
Хипокамп	0.123	0.120	0.120	0.118	1.023	0.309
<u>БГ</u>	<u>-0.301</u>	<u>0.126</u>	<u>-0.051</u>	<u>0.022</u>	<u>-2.377</u>	<u>0.020</u>

Език (MMSE) – субтест от скрининговата скала за когнитивен капацитет за оценка на езика на 12-ти месец

Останалите невроизобразителни лезии не влияят върху когнитивното функциониране при едногодишното проследяване.

5.3.8. Обобщение

Обобщението на нашите данни показва, че съдовите рискови фактори, включващи артериална хипертония, захарен диабет и тютюнопушене оказват значимо влияние върху функционалните и когнитивни резултати една година след преживения исхемичен инсулт. Останалите проследени от нас: дислипидемии, предсърдно мъждене, преживян миокарден инфаркт, повишен кръвен вискозитет, наднормено телесно тегло (затлъстяване, оценено с $BMI \geq 25$) нямат предиктивна стойност за очаквания когнитивен спад.

Зависимостта между хомоцистеина и слединсултната съдова деменция е все още неясна и резултатите от различни проучавания са противоречиви. В настоящото изследване значителен брой (78,8%) от пациентите са с повишени плазмени нива на хомоцистеин. Базисните по-високи стойности на хомоцистеина са статистически значимо свързани с дисекзекутивен синдром (по-бавно и грешно изпълнение при ТМТ-В), паметови нарушения от ексекутивен тип (по-лошо извличане и свободно отсрочено припомняне с относително съхранено разпознаване).

От проследените неврорадиологични маркери хипокампалната атрофия, оценена с визуална скала, се оказва най-убедителният предиктор за когнитивно увреждане, включително и деменция, даже и при инсултни пациенти. Лезиите в базалните ганглии също имат значимо влияние специално за ексекутивните дисфункции и вниманието.

Останалите лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество със супратенториална и инфратенториална локализация, както и перивентринтрикуларните промени не влияят съществено върху когнитивното функциониране на пациентите след исхемичен инсулт. Въпреки че компютърната томография не е толкова прецизна в сравнение с магнитния резонанс за визуализиране тежестта и вида на промените перивентрикуларно и в бялото мозъчно вещество, предишно проучване показва добро съответствие между отчетените промени с тези скали на компютър-томографско и магнитно-резонансно невроизобразяване (307).

5.4. Проследяване на когнитивния, неврологичния и функционален статус на две подгрупи пациенти, класифицирани чрез изходните им стойности от Isaac`s Set Test (IST)

Isaac`s Set Test (IST) се счита за бърз и надежден скринингов когнитивен тест със силно изразено натоварване относно ексекутивното функциониране (мисловната подвижност, генерирането и скоростта на обработка на информацията), семантичната и работна памет. Isaac`s Set Test (IST) оценява вербалната флуидност чрез измерване способността за генериране на

поредица от думи в четири специфични семантични категории (животни, плодове, цветове и градове) в интервал от 15 секунди. Използваната в нашето проучване версия на този тест е утвърдена като скринингов инструмент при възрастни за откриване на пациенти с повишен риск за развитие на дементен синдром (20, 233).

5.4.1. Клинична характеристика

Във вторичните анализи пациентите след инсулт са разделени в две групи, като за разделителна стойност е определен резултат от 28 точки при IST, съответстващ на образователното равнище на субектите и са сравнени техните постижения в невропсихологичните, неврологични, функционални и невропсихиатрични тестове и скали. Пациентите с IST резултат ($IST > 28$) в рамките на нормалните граници за средно и висше образование (когнитивно съхранени) са 46 (54,1%); а тези, които са изложени на риск от когнитивен упадък ($IST \leq 28$), са 39 пациенти (45.9%) (фиг. 15).

Фигура 15. Съотношение между когнитивно съхранените и пациентите „в риск“



Риск – Пациенти „в риск“ ($IST \leq 28$); КС – когнитивно съхранени ($IST > 28$)

Таблица 17. Базисни характеристики при нормални здрави контроли (НК) и пациентите на 5-я ден след настъпването на инсулта

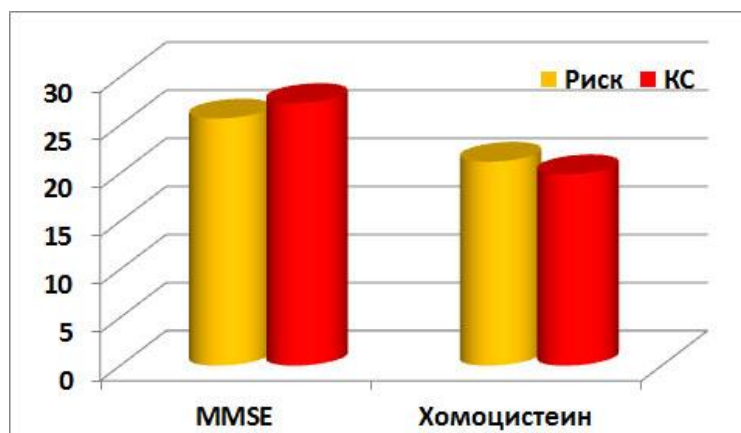
Включване	Контроли N=25	Пациенти след инсулт N=85	Пациенти след инсулт (когн. съхран.) ($IST > 28$) N=46	Пациенти след инсулт (в риск) ($IST \leq 28$) N=39
Възраст	64.1 (5.3)	65.6 (5.6)	64.5 (6.0)	66.6 (5.4)
MMSE	27.9 (1.4)	26.6 (2.3) ***	27.3 (1.4)**	25.7 (2.7)
Хомоцистеин	-	20.2 (8.7)	19.9 (8.5)	21.2 (8.8)
ЗД	4%	28% *	30%	26%
АХ	76%	86%	85%	87%
NIHSS	0	4.6 (0.9)	4.6 (0.7)	4.7 (0.6)

Данните са средноаритметични, стандартното отклонение е дадено в скоби за контролите и групите пациенти. Прави се сравняване (t-test) с групата контроли ~ $p < 0.09$; * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$. Незначими разлики са с $p > 0.1$.

IST- Isaac's Set Test; MMSE - Mini Mental State Examination; NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale; ЗД – Захарен диабет; АХ – Артериална хипертония

Таблица 17 и фиг. 16 показват разпределението на демографските и клинични характеристики в подгрупите според изходния резултат от IST.

Фигура 16. Сравняване на изходните резултати от MMSE и нивото на хомоцистеин в двете групи



MMSE - Mini Mental State Examination; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени

5.4.2. Невропсихологични, неврологични, функционални, невропсихиатрични и радиологични резултати

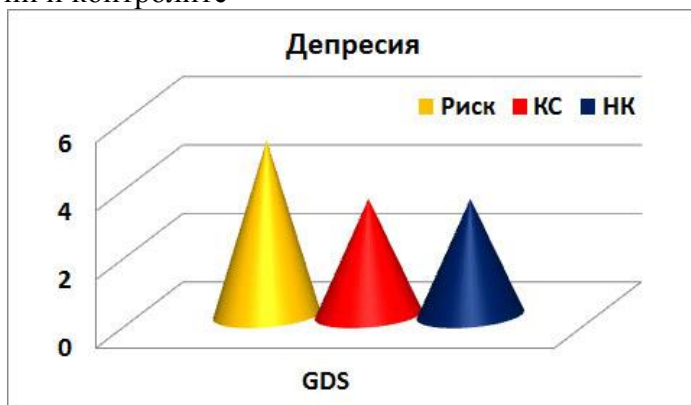
На изходното ниво пациентите с риск за когнитивен спад имат значимо по-ниски резултати при изследването на повечето когнитивни области. Конструктивният праксис се оказва незначимо повлиян в тази група. Също така тази група пациенти имат лека аномия при изследване на речта (BNT) (фиг. 17) и леки депресивни симптоми (GDS) (фиг. 18) .

Фигура 17. Сравняване на изходните резултати от назоваването и конструктивните умения в двете групи и контролите



BNT – Boston Naming Test; КФ – Копиране на фигури; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени; НК – Контроли

Фигура 18. Сравняване на изходните резултати от скалата за оценка на депресивните прояви в двете групи и контролите



GDS – Geriatric Depression Scale; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени; НК - Контроли

Фигура 19. Сравняване на изходните резултати от функционалния статус (4-IADL) в двете групи пациенти и контролната група



Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени; НК - Контроли

Фигура 20. Сравняване на изходните резултати при изследване на вербалната епизодична памет – непосредствено припомняне в двете групи пациенти и контролната група



НП-I – Непосредствено припомняне-опит I; НП-II - Непосредствено припомняне-опит II; НП-III - Непосредствено припомняне-опит III; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени; НК – Контроли

Фигура 21. Сравняване на изходните резултати при изследване на вербалната епизодична памет – отсрочено припомняне и разпознаване в двете групи пациенти и контролната група



ОП – Отсрочено припомняне; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени; НК - Контроли

Най-тежки нарушения при пациентите в риск наблюдаваме при тестовете за езекутивните функции и вербалното заучаване. Общият когнитивен капацитет (MMSE) и функционалният статус (4-IADL) също са засегнати в значителна степен. Тази група пациенти показва лека степен на зависимост в ежедневието, дължаща се на когнитивните нарушения (фиг. 19).

Пациентите в риск имат също силно изразен дефицит в способностите за фиксиране, запомняне и възстановяване на скоро заучена информация с модел на паметово нарушение, подобно на това при засягане на медиалния темпорален дял – по-ниска крива на учене, нарушение в отсроченото припомняне и разпознаването (фиг. 20, фиг. 21). При всички проследяващи когнитивни тестове, касаещи процесите на обработка на информацията, стратегическото паметово търсене и генериране, когнитивната подвижност и работната памет (IST, TMT – част А, В), се демонстрират статистически значими нарушения при инсултните пациенти в риск (табл. 18, фиг. 22, фиг. 23).

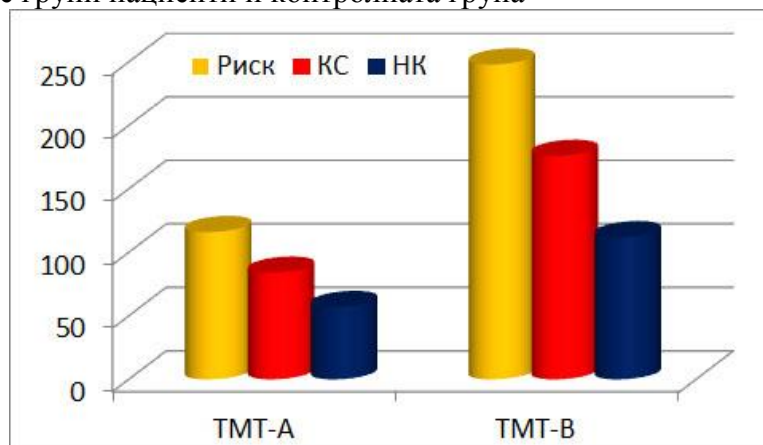
Таблица 18. Базисно невропсихологично, функционално и невропсихиатрично представяне (на 5-я ден от хоспитализацията) при двете подгрупи пациенти, разделени според резултата от IST

5-ти ден (Включване)	Пациенти след инсулт (в риск) IST \leq 28	Пациенти след инсулт (когн. съхранени) IST $>$ 28
MMSE	25.7 (2.7)	27.3 (1.5)**
Ориентация	9.5 (0.7)	9.8 (0.4)*
Памет	5.2 (0.9)	5.5 (0.6)*
Внимание	3.8 (1.4)	4.3 (0.8)*
Език	6.5 (0.7)	6.8 (0.6)*
Праксис	0.7 (0.4)	0.8 (0.4)
IST	23.5 (4.6)	32.5 (2.7)***
4-IADL	0.31 (0.9)	0.02 (0.1)*
CERAD		
Епизодична памет		
- Непосредствено припомняне		
I опит	2.6 (1.4)	3.4 (1.3)**
II опит	4.4 (1.4)	5.7 (1.6)***
III опит	5.2 (1.6)	6.6 (1.3)***
- Отсрочено припомняне	2.1 (1.9)	4.3 (2.0)***
- Разпознаване	15.3 (3.0)	17.7 (2.2)***
TMT-A	116 (43)	84 (44)**
TMT-B	248 (62)	176 (66)***
BNT	13.8 (1.2)	14.4 (1.0)*
Figure copying	10.0 (1.2)	10.4 (1.0)
GDS	5.1 (3.4)	3.4 (2.9)*

Данните са средноаритметични, стандартно отклонение е дадено в скоби. При сравняване (t-test) между двете групи, разделени според резултата от IST - * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Незначими разлики са с $p_s > 0.1$.

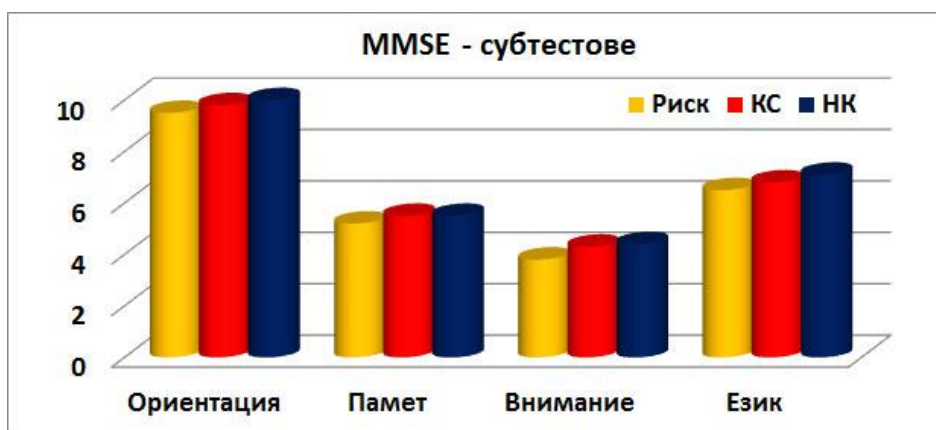
MMSE - Mini Mental State Examination; IST- Isaac's Set Test; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery; TMT-A – Trail Making Test, част А; TMT-B – Trail Making Test, част В; BNT – Boston Naming Test; Figure copying – Копиране на фигури; GDS - Geriatric Depression Scale

Фигура 22. Сравняване на изходните резултати от тестовете за внимание/екзекутивни функции в двете групи пациенти и контролната група



TMT-A – Trail Making Test-A; TMT-B – Trail Making Test-B; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени; НК - Контроли

Фигура 23. Сравняване на изходните резултати от субтестовете за общо когнитивно функциониране в двете групи пациенти и контролната група

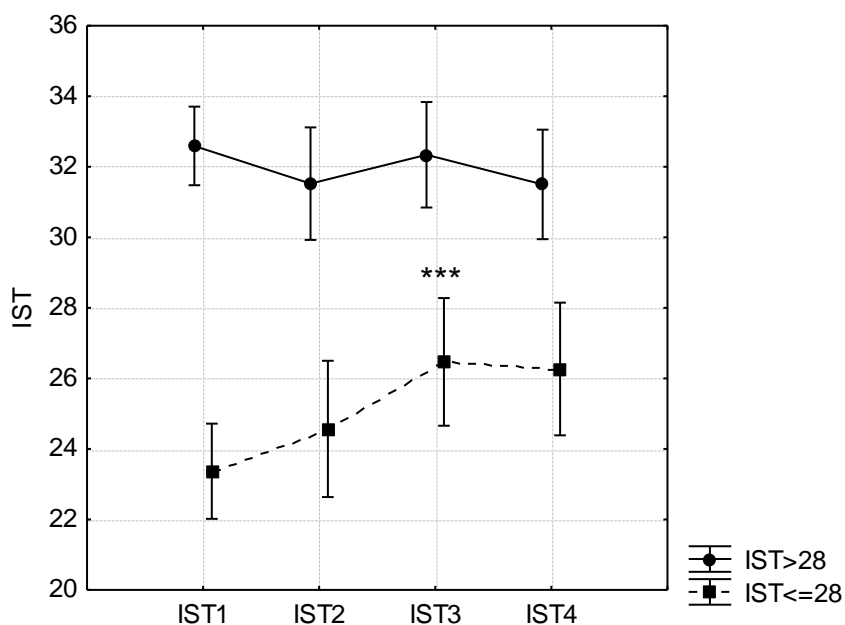


MMSE - Mini Mental State Examination; НК - Контроли

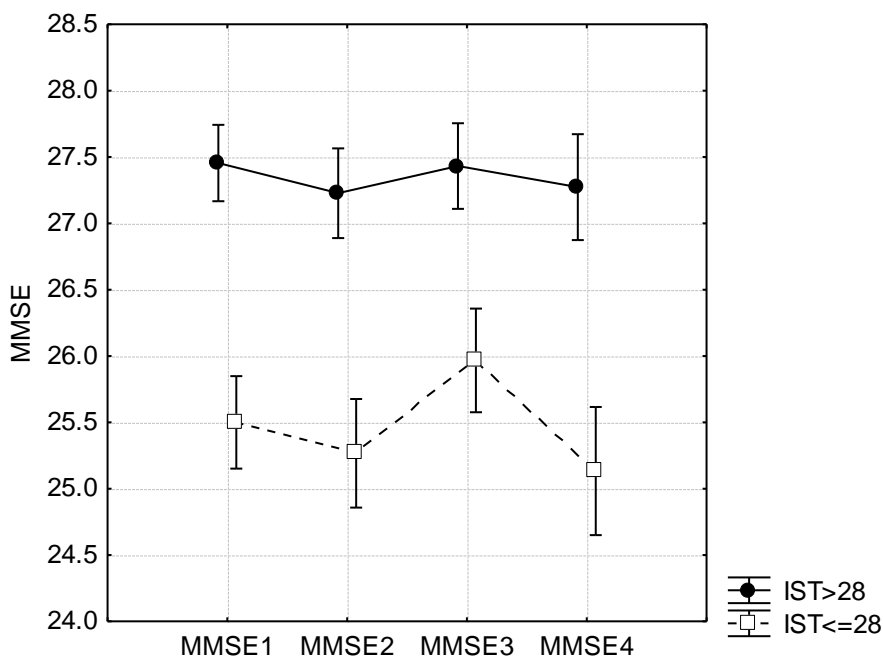
Репетитивният дисперсионен анализ на зависима променлива (rANOVA) показва, че при проследяващите оценки групата пациенти в риск показват значително подобрене в IST резултата след 6-тия месец, но въпреки това остава със значимо по-ниски резултати дори и на 12-тия месец в сравнение с групата когнитивно съхранени пациенти ($F(3,216)=5.85$, $p<0.001$) (фиг. 24).

Независимо от установения изключително значим главен ефект при оценка на MMSE в подгрупите, тя не търпи съществена промяна през целия период на проследяване ($F(3,216)=0.80$) (фиг. 25).

Фигура 24. Интеракция между IST при двете групи. *** - $p < 0.001$; IST 1 – на 5-тия ден; IST 2 – на 1-вия месец; IST 3 – на 6-ия месец; IST 4 – на 12-ия месец

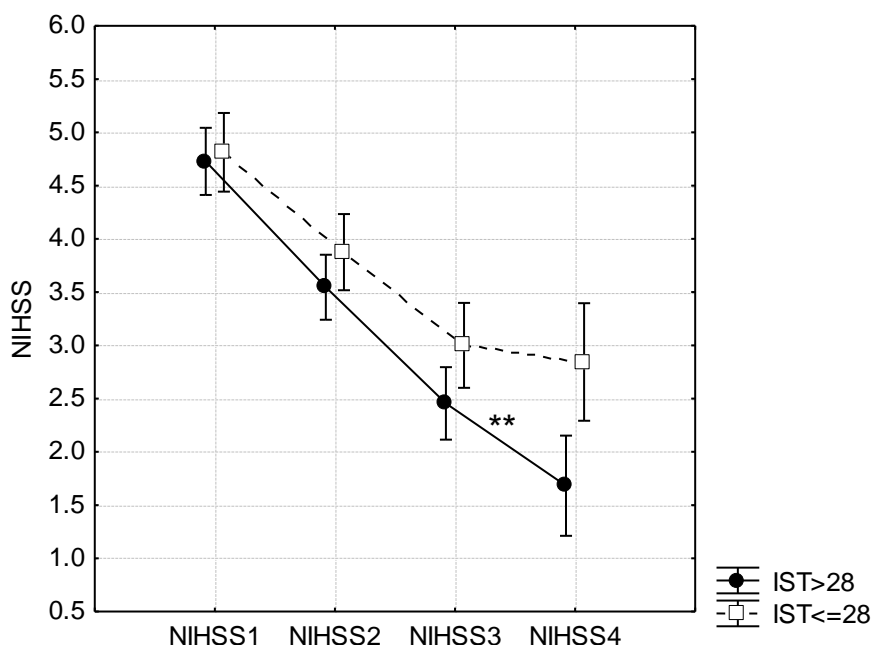


Фигура 25. Главен ефект при подгрупите по отношение на MMSE. MMSE1 – на 5-тия ден; MMSE2 – на 1-вия месец; MMSE3 – на 6-ия месец; MMSE4 – на 12-ия месец

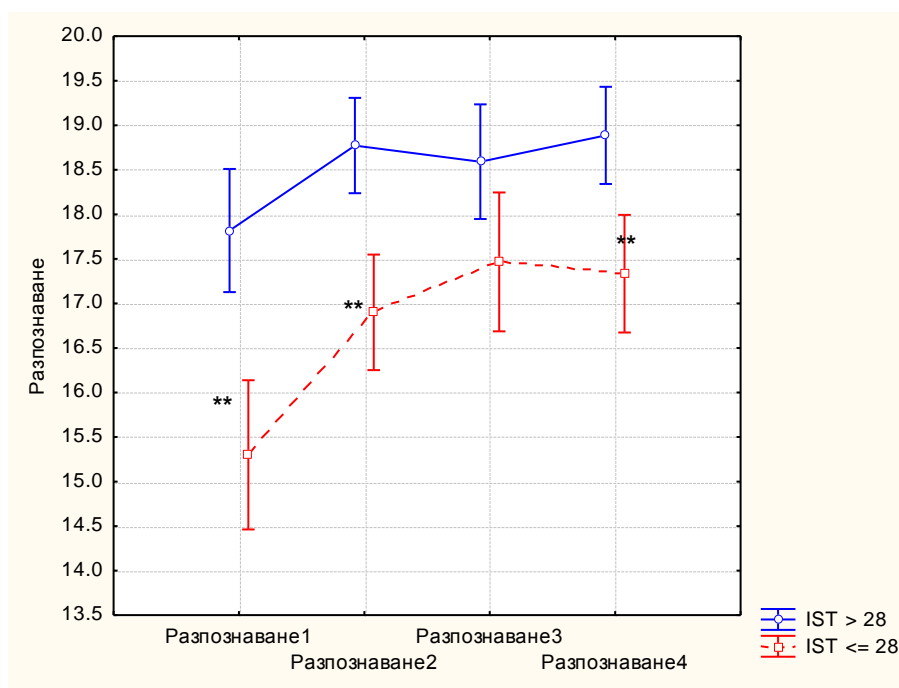


Ние наблюдаваме подобрение и възстановяване в огнищния неврологичен дефицит при двете подгрупи след една година, но съществено е, че тенденцията към неврологично възстановяване е значимо по-лоша при пациентите „в риск“ (фиг. 26).

Фигура 26. Интеракция между NIHSS при двете групи. ** - $p < 0.01$; NIHSS1 – на 5-тия ден; NIHSS2 – на 1-вия месец; NIHSS3 – на 6-ия месец; NIHSS4 – на 12-ия месец



Фигура 27. Интеракция между „Памет – Разпознаване“ при двете групи пациенти. Разпознаване 1 – на 5-тия ден; Разпознаване 2 – на 1-вия месец; Разпознаване 3 – на 6-ия месец; Разпознаване 4 – на 12-ия месец

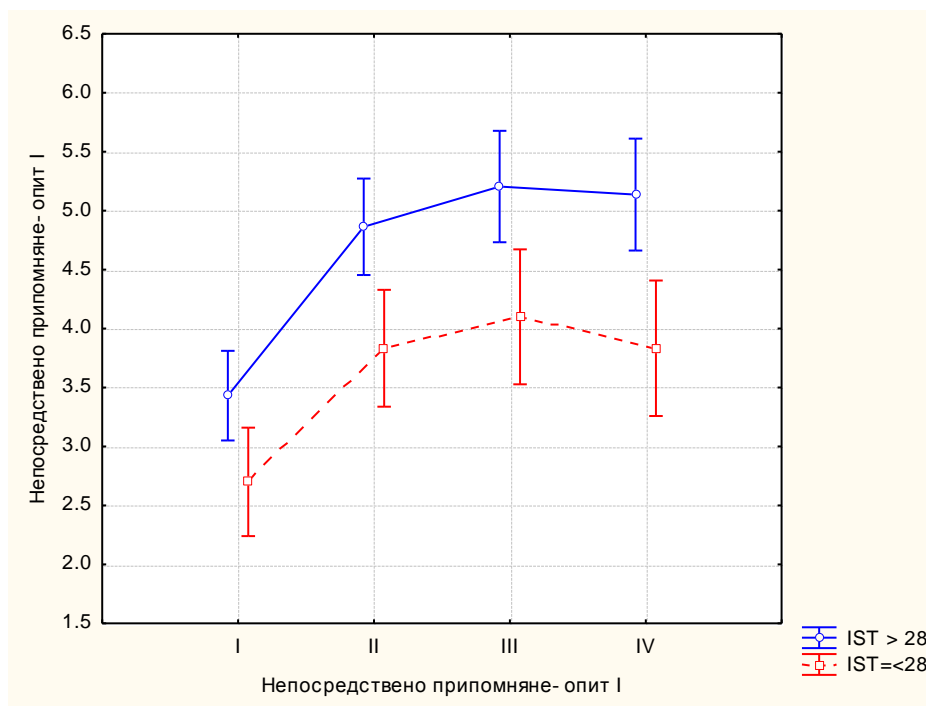


От компонентите на паметта се наблюдава цялостно подобрение в разпознаването след една година, но със значително по-ниско ниво на постижение в групата пациенти „в риск“ ($F(3,216)=3.42$, $p=0.018$) (фиг. 27).

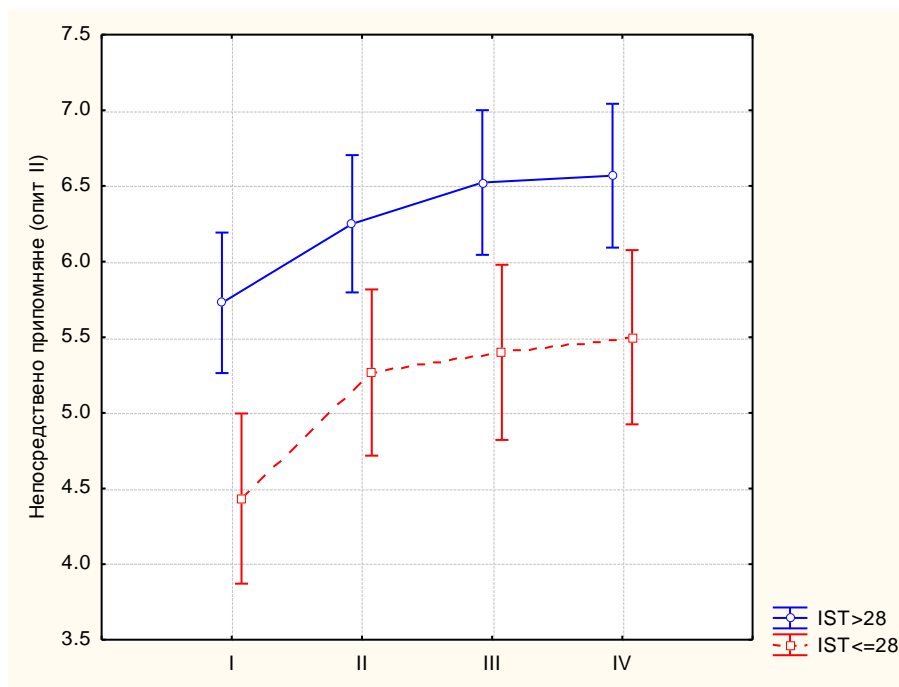
При останалите тестове за оценка на паметта: работна и вербална епизодична (Тест 10 думи: непосредствено припомняне – опит I

($F(3,216)=0.87$, $p=0.459$), опит II ($F(3,216)=0.37$, $p=0.77$), опит III ($F(3,216)=1.27$, $p=0.286$) и свободно отсрочено припомняне ($F(3,216)=1.49$, $p=0.218$) не установяваме значими различия в двете групи пациенти (когнитивно съхранени и „в риск“) (фиг. 28, фиг. 29, фиг. 30, фиг. 31).

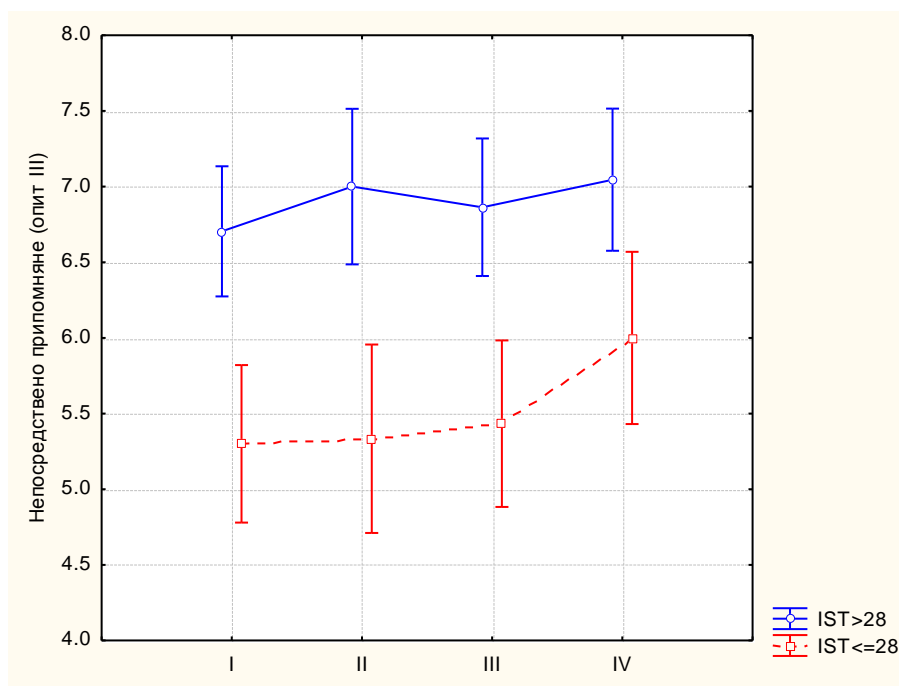
Фигура 28. Резултати при „Памет – Непосредствено припомняне–опит I“ при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец



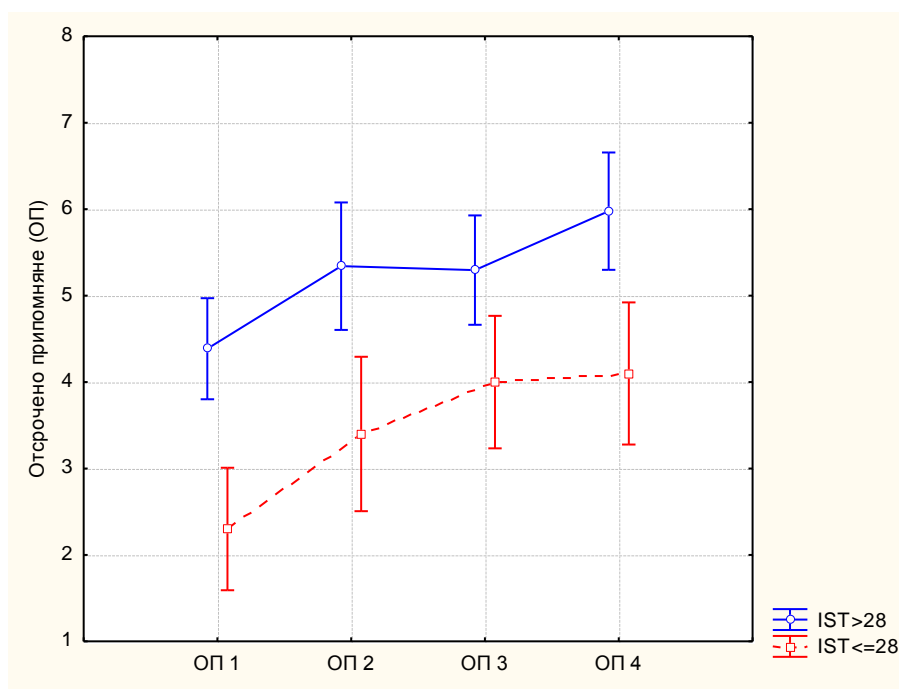
Фигура 29. Резултати при „Памет – Непосредствено припомняне–опит II“ при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец



Фигура 30. Резултати при „Памет – Непосредствено припомняне–опит III“ при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец



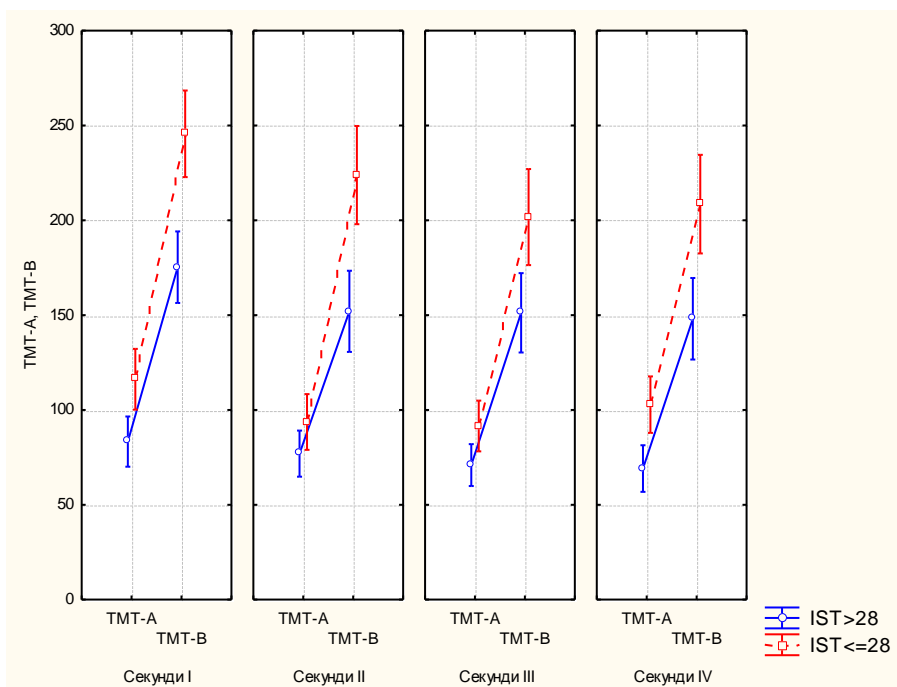
Фигура 31. Резултати при „Памет – Отсрочено припомняне“ при двете групи пациенти; ОП 1 – Отсрочено припомняне в началото (5-ти ден); ОП 2 - Отсрочено припомняне – на 1-вия месец; ОП 3 - Отсрочено припомняне - на 6-ия месец; ОП 4 - Отсрочено припомняне – на 12-ия месец



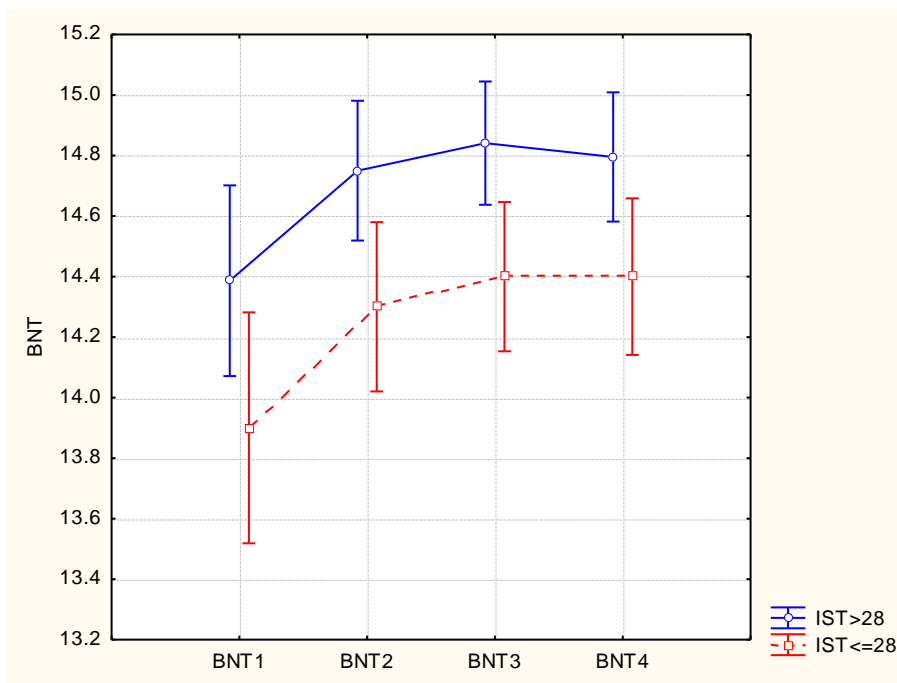
При оценка на ексекутивните функции и вниманието (ТМТ част А, В) в групите, разделени на базата на изходния резултат от IST, също не се отчитат значими различия, макар като цяло за пациентите „в риск“ резултатите са по-ниски ($F(3,216)=2.64$, $p=0.05$) (фиг. 32).

При лонгитудиналното проследяване не се констатират съществени разлики и при изпълнението на тестовете, оценяващи речта (BNT) ($F(3,216)=0.07$, $p=0.97$), конструктивния праксис (Figures copying) ($F(3,216)=0.32$, $p=0.807$), а също и в депресивните симптоми, изследвани с Гериатрична скала за депресия (GDS) ($F(3,216)=1.85$, $p=0.14$) в двете подгрупи инсултни пациенти (фиг. 33, фиг. 34, фиг. 35).

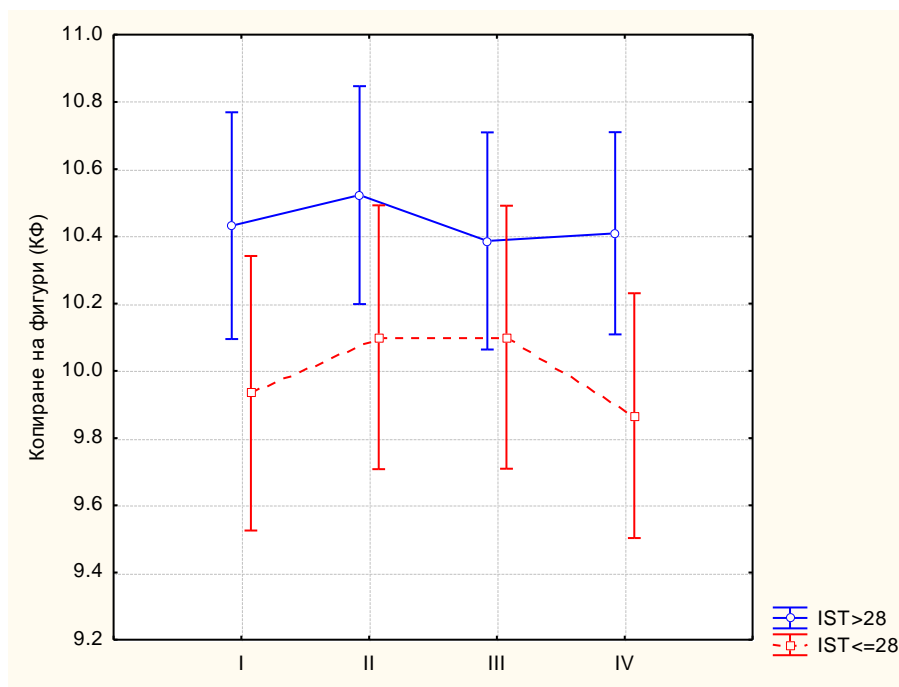
Фигура 32. Сравняване времето за изпълнение на TMT-A и TMT-B в секунди при двете групи пациенти. Секунди I – на 5-тия ден; Секунди II - на 1-вия месец; Секунди III - на 6-ия месец; Секунди IV – на 12-ия месец



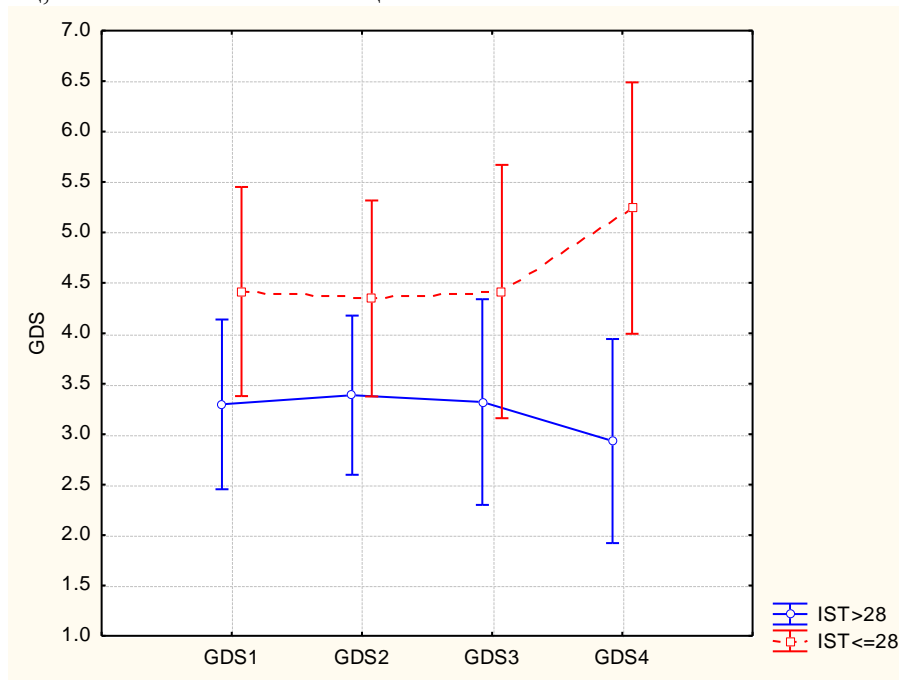
Фигура 33. Сравняване получените резултати от Boston Naming Test (BNT) при двете групи пациенти. BNT 1 – на 5-тия ден; BNT 2 - на 1-вия месец; BNT 3 - на 6-ия месец; BNT 4 – на 12-ия месец



Фигура 34. Сравняване получените резултати от Копиране на фигури (КФ) при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец

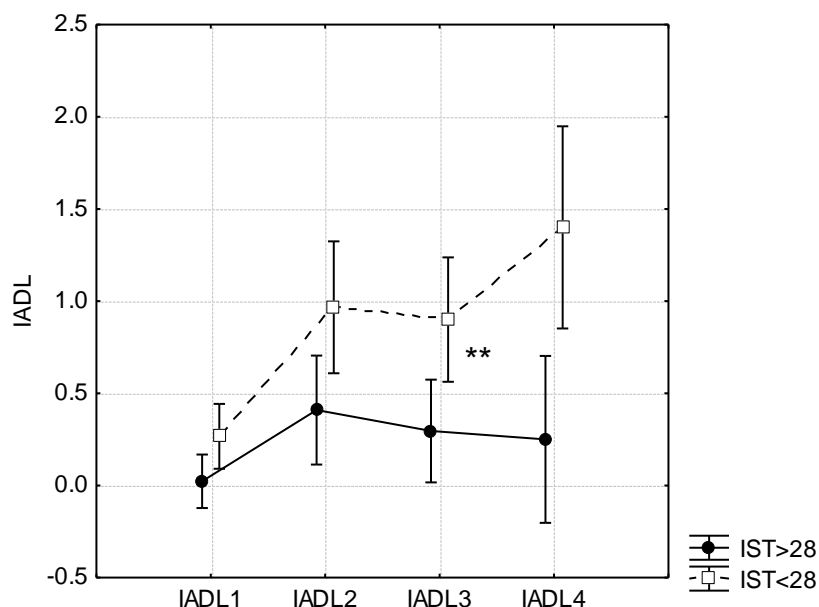


Фигура 35. Сравняване на невропсихиатричните резултати от Geriatric Depression Scale (GDS) при двете групи пациенти. GDS 1 – на 5-тия ден; GDS 2 - на 1-вия месец; GDS 3 - на 6-ия месец; GDS 4 – на 12-ия месец

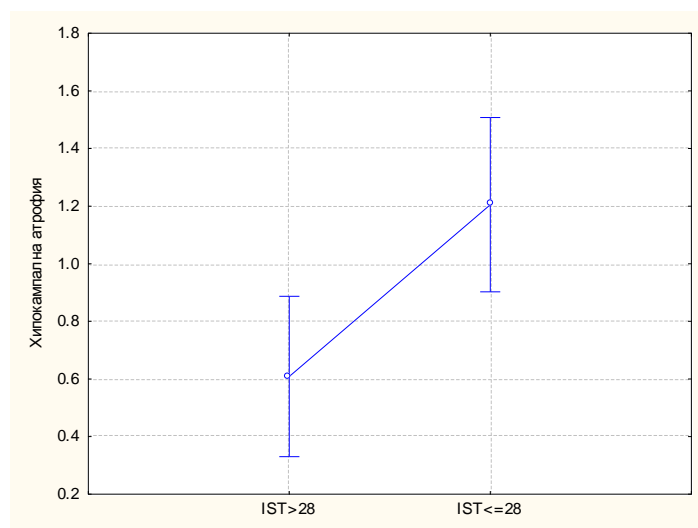


Открита бе съществена разлика в динамиката на функционалното възстановяване при прилагане скалата за инструментални дейности IADL в двете подгрупи. Оказа се, че пациентите „в риск“ са значително по-зависими в ежедневно си функциониране една година след преживения исхемичен инсулт ($F(3,216)=4.16, p=0.007$) (фиг. 36).

Фигура 36. Интеракция между IADL при двете групи пациенти. ** - $p < 0.01$. IADL1 – на 5-тия ден; IADL2 – на 1-вия месец; IADL3 – на 6-ия месец; IADL4 – на 12-ия месец

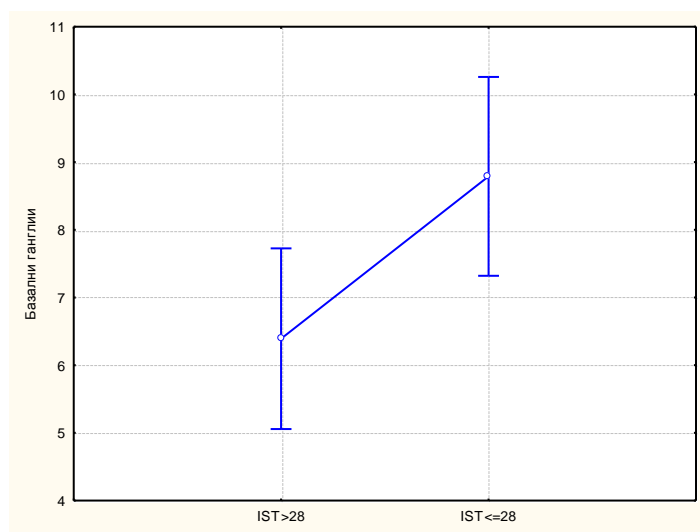


Фигура 37. Сравняване степента на хипокампадна атрофия, оценена с визуална скала на Scheltens при двете групи пациенти



В допълнение, при пациентите „в риск“ невроизобразяването показва значително по-изразена хипокампадна атрофия ($F(1,83) = 8.32$, $p = 0.005$) и повече лезии в базалните ганглии ($F(1,82) = 5.78$, $p = 0.01$) в сравнение с когнитивно съхранените пациенти ($IST > 28$) (фиг. 37, фиг. 38).

Фигура 38. Сравняване броя на лезиите в базалните ганглии, оценени с визуална скала на Scheltens при двете групи пациенти



5.4.3. Обобщение

Резултатите показват, че възстановяването на фокалния неврологичен дефицит и ежедневната функционална активност една година след инсульта при когнитивно съхранените пациенти е значително по-високо в сравнение с пациентите „в риск“, оценявани чрез изходния им резултат от IST (фиг. 39).

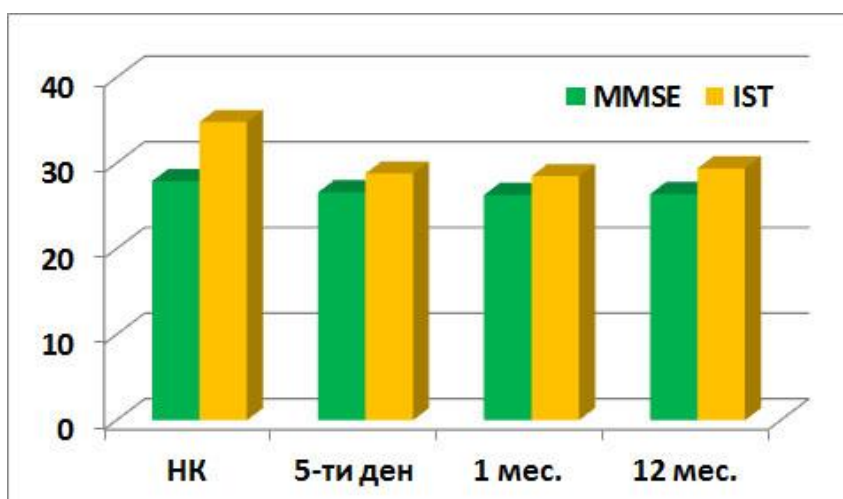
Фигура 39. Резултати от проследяващата оценка на функционалния статус



IADL – Instrumental Activities of Daily Living; IADL(1) – в началото (5-ти ден); IADL(12) – на 12-ия месец; П Общо – Всички пациенти; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени

Нашите резултати показват, че скалата за общ когнитивен капацитет MMSE не се явява значим предиктор (фиг. 40). Установихме, че IST като скринингов тест може да се използва като надежден и бърз инструмент за оценка на слединсултните когнитивни нарушения, както и за прогноза на късния неврологичен дефицит и когнитивен спад.

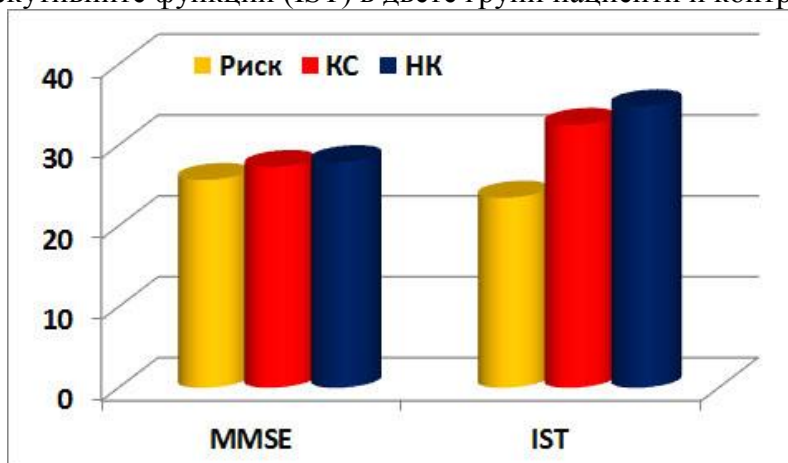
Фигура 40. Резултати от проследяващите тестове за общо когнитивно функциониране и екзекутивните функции



MMSE - Mini Mental State Examination; IST- Isaac's Set Test; НК - Контроли

Въпреки че MMSE е една от най-често прилаганите когнитивни скали в научни изследвания и клиничната практика, редица автори посочват, че тя е невалиден скринингов инструмент за диференциране между когнитивно съхранените и засегнатите пациенти след инсулт. MMSE скалата не е достатъчно чувствителна към когнитивните промени при високо ниво на образование и следователно не е целесъобразно прилагането и в проспективни проучвания при такива индивиди (фиг. 41).

Фигура 41. Сравняване на изходните резултати от общото когнитивно функциониране (MMSE) и екзекутивните функции (IST) в двете групи пациенти и контролите



MMSE - Mini Mental State Examination; IST- Isaac's Set Test; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени; НК - Контроли

IST има няколко предимства в тези области. Тестът е много кратък и инструкциите за неговото изпълнение са лесно разбираеми. Провеждането на подробно невропсихологично изследване обичайно е твърде продължително и може да доведе до умора и изтощаване на пациента. Затова използването на

подходящ кратък когнитивен скрининг очевидно е най-добрият начин за откриване на когнитивни нарушения в началните дни след мозъчен инсулт и съответно тяхното им третиране.

5.5. Връзка между хомоцистеин и когнитивните нарушения до една година след първи исхемичен мозъчен инсулт

През последните десетилетия в много проучвания се посочва, че повишената плазмена концентрация на хомоцистеин може да е независим изменяем рисков фактор за когнитивни нарушения след инсулт. Предполага се, че хиперхомоцистеинемията може да бъде един от възможните неизследвани доскоро рискови фактори при пациенти с атеросклеротичен и емболичен инсулт.

5.5.1. Клинична характеристика

Във вторичните анализи пациентите след инсулт са разделени също и в две подгрупи в зависимост от нивото на хомоцистеин при първоначалната оценка, като за гранична стойност е приета 14 $\mu\text{mol/L}$ (според референтните стойности на клиничната лаборатория). В литературата по обобщени данни нива около 15 $\mu\text{mol/L}$ се приемат за гранични между норма и леко повишени; нива $>30 \mu\text{mol/L}$ – за умерено повишени и нива $>100 \mu\text{mol/L}$ – много силно повишени (160). Нашите пациенти с повишени стойности на хомоцистеин ($\text{Hcy}>14$) са 67 (78,8%), а тези с ниски нормални стойности ($\text{Hcy}\leq 14$) са 18 (21,2%). Сравнени са техните постижения в невропсихологичните, неврологичните, функционалните и невропсихиатрични тестове и скали.

5.5.2. Невропсихологични, неврологични, функционални, невропсихиатрични и радиологични резултати

На изходното ниво пациентите с повишени стойности на хомоцистеин показват по-ниски резултати при изследването на три когнитивни области (табл. 19).

Таблица 19. Базисно невропсихологично, функционално и невропсихиатрично представяне (на 5-я ден от хоспитализацията) при двете подгрупи пациенти, разделени според концентрацията на хомоцистеин

5-ти ден (Включване)	Пациенти след инсулт Hcy>14	Пациенти след инсулт Hcy≤14
MMSE	26.5 (2.1)	26.6 (2.9)
Ориентация	9.7 (0.6)	9.8 (0.4)
Памет	5.4 (0.8)	5.4 (0.8)
Внимание	4.1 (1.1)	4.2 (1.3)
Език	6.6 (0.7)	6.7 (0.8)
Праксис	0.8 (0.4)	0.8 (0.4)
IST	28.0 (5.9)	29.9 (5.5)
4-IADL	0.1 (0.5)	0.3 (1.0)
CERAD		
Епизодична памет - Непосредствено припомняне		
I опит	2.9 (1.4)	3.5 (1.2)
II опит	4.9 (1.6)	5.8 (1.8) *
III опит	5.8 (1.6)	6.6 (1.5)
- Отсрочено припомняне	3.0 (2.1)	4.6 (2.1) **
- Разпознаване	16.4 (2.9)	17.4 (2.3)
TMT-A	103 (45)	80 (47)
TMT-B	221 (68)	164 (76) **
BNT	14.1 (1.2)	14.4 (0.9)
Figure copying	10.1 (1.1)	10.6 (0.8)
GDS	4.2 (3.2)	4.2 (3.2)

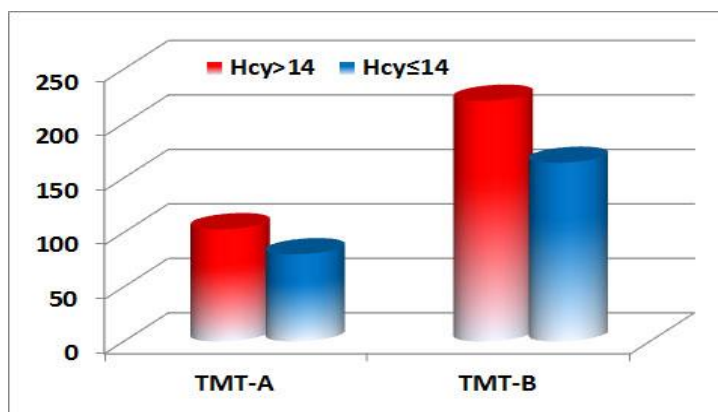
Данните са средноаритметични, стандартно отклонение е дадено в скоби. При сравняване (t-test) между двете групи, разделени според стойностите на хомоцистеин - * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001. Незначими резултати са с $p_s > 0.1$.

MMSE - Mini Mental State Examination; IST- Isaac's Set Test; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery; TMT-A – Trail Making Test, част А; TMT-B – Trail Making Test, част В; BNT – Boston Naming Test; Figure copying – Копиране на фигури; GDS - Geriatric Depression Scale

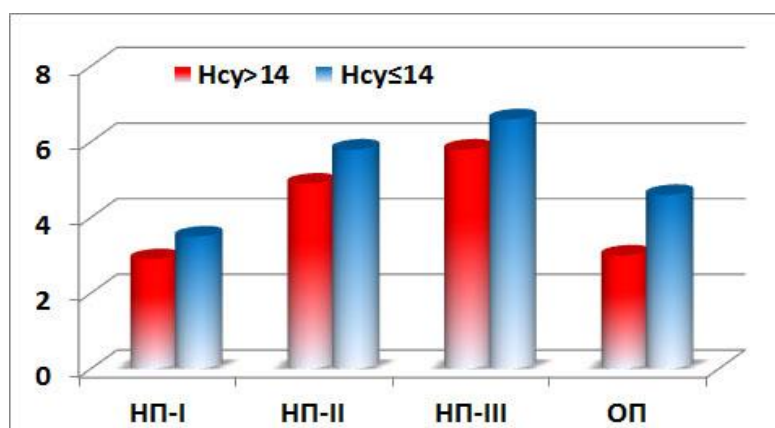
Те имат значимо по-лоши резултати на тестовете, оценяващи епизодичната памет, вниманието, екзекутивните функции и когнитивната подвижност. Най-тежки нарушения наблюдаваме при тестовете за екзекутивните функции, вербалното заучаване и отдалеченото припомняне (Фиг. 42, Фиг. 43). По-високото изходно ниво на хомоцистеин се асоциира значимо с екзекутивна дисфункция (по-бавно изпълнение при ТМТ-В) и

паметово нарушение от ексекутивен тип (по-лошо извличане и свободно отсрочено припомняне с относително съхранено разпознаване).

Фигура 42. Сравняване на изходните резултати от тестовете за внимание/ексекутивни функции в двете групи пациенти



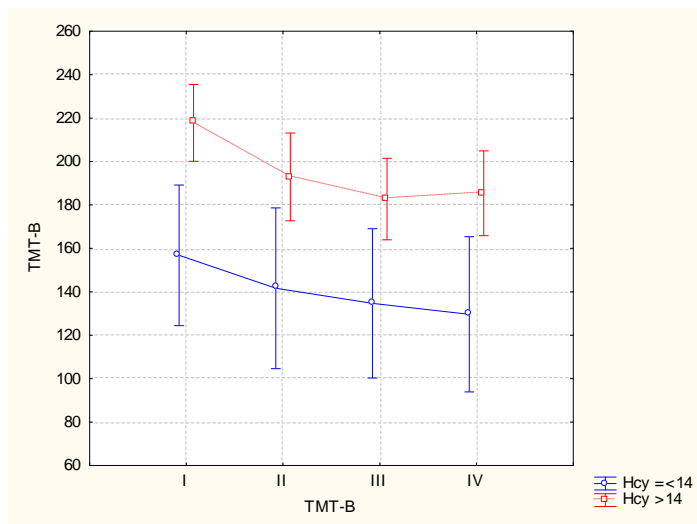
Фигура 43. Сравняване на изходните резултати при изследване на вербалната епизодична памет – непосредствено припомняне и отсрочено припомняне в двете групи пациенти



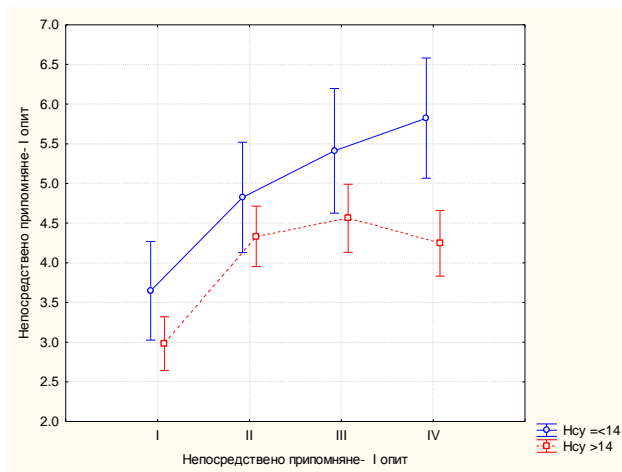
НП-I – Непосредствено припомняне-опит I, НП-II - Непосредствено припомняне-опит II; НП-III - Непосредствено припомняне-опит III; ОП – Отсрочено припомняне

Репетитивният дисперсионен анализ на зависима променлива (rANOVA) показва, че повишената плазмена концентрация на хомоцистеин, изследвана в началото, води до статистически значимо по-лоши резултати при едногодишното проследяване на пациентите в няколко когнитивни области: внимание и ексекутивни функции (ТМТ-В) (Фиг. 44), а също и памет – непосредствено припомняне (Тест 10 думи–I опит) (Фиг. 45) и отсрочено припомняне (Тест 10 думи) (Фиг. 46).

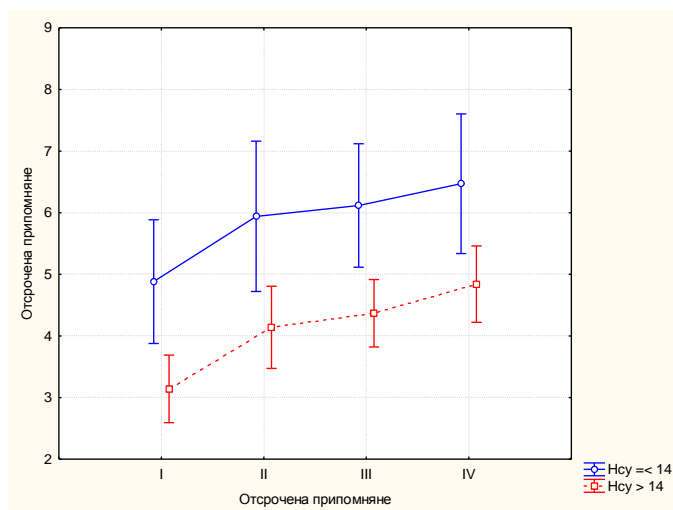
Фигура 44. Проследяване на екзекутивните функции (ТМТ-В) при двете групи пациенти за една година. Времето за изпълнение на ТМТ-В в секунди: I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу – хомоцистеин



Фигура 45. Проследяване на „Памет - Непосредствено припомняне-I опит“ при двете групи пациенти за една година. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу - хомоцистеин

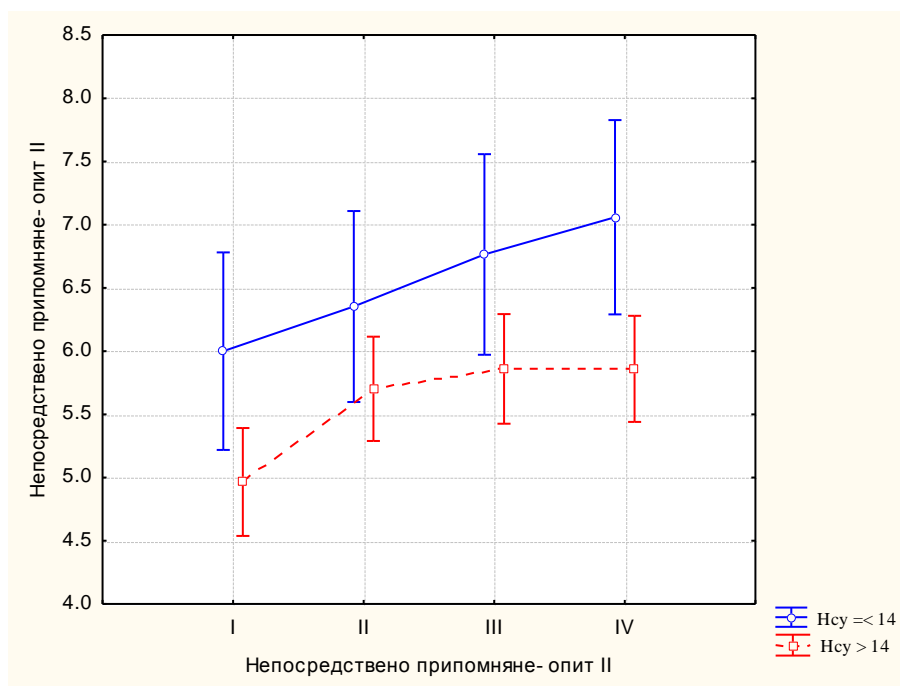


Фигура 46. Проследяване на „Памет - Отсрочено припомняне“ при двете групи пациенти за една година. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу – хомоцистеин

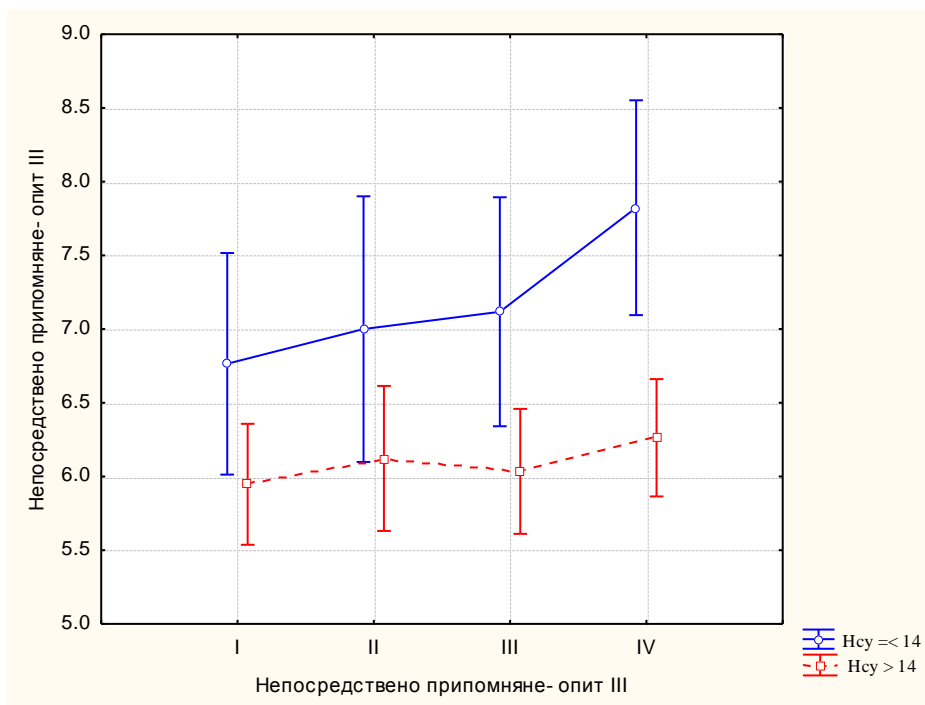


Различни модели на подобрение се наблюдават и при останалите тестове за непосредствено припомняне ($F(3,216) = 2.65, p = 0.04$) в двете подгрупи (фиг. 47, фиг. 48), но те не са значими.

Фигура 47. Проследяване на „Памет - Непосредствено припомняне-опит II“ при двете групи пациенти за една година. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу – хомоцистеин

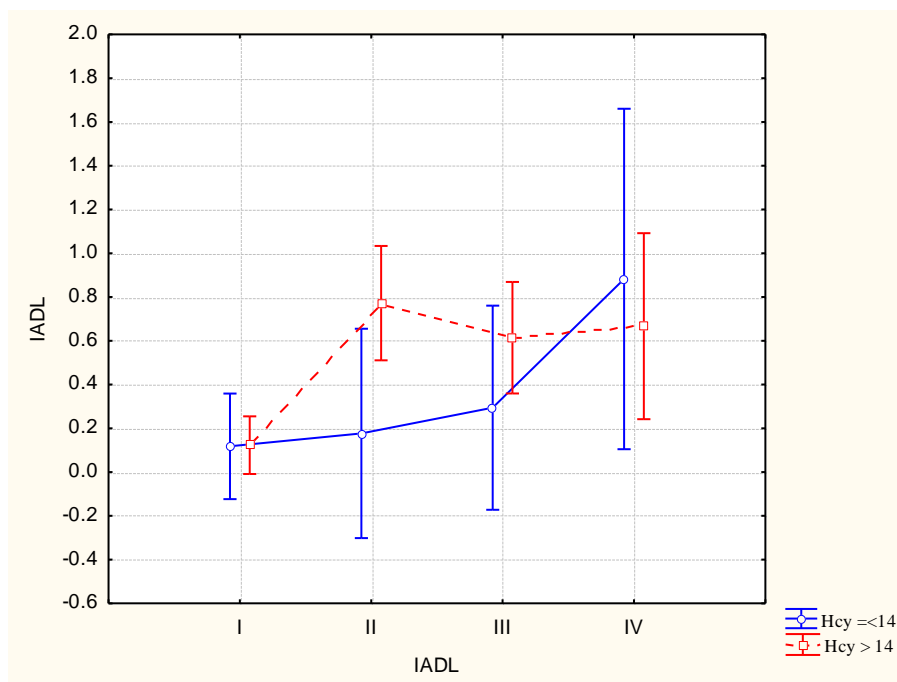


Фигура 48. Проследяване на „Памет - Непосредствено припомняне-опит III“ при двете групи пациенти за една година. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Hcy – хомоцистеин



При функционалният статус (4-IADL) също са отчетени разлики ($F(3,216) = 2.64, p = 0.05$). Групата пациенти с повишени стойности на хомоцистеин показва лека степен на зависимост в ежедневието (Фиг. 49).

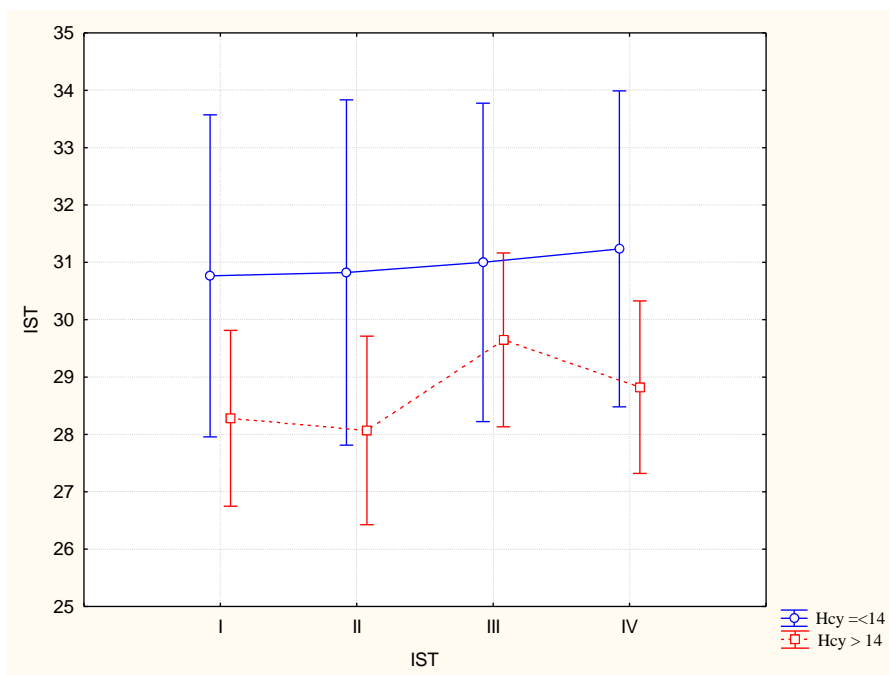
Фигура 49. Проследяване функционалното възстановяване (IADL) при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Hcy – хомоцистеин



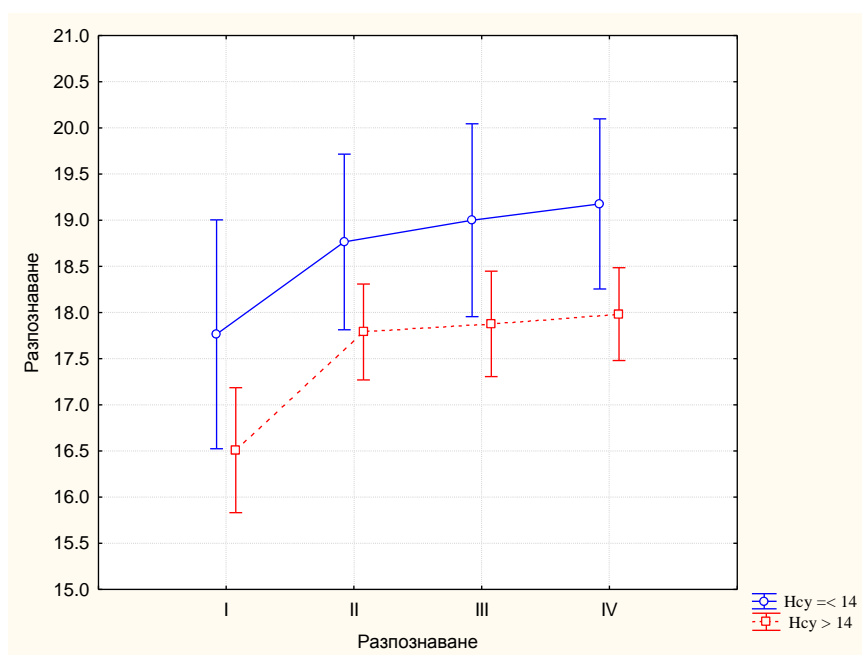
При останалите тестове за оценка на екзекутивните функции (IST), памет-разпознаване и реч (BNT) не установяваме значими различия в двете групи пациенти (фиг. 50, фиг. 51, фиг. 52), но IST е с по-ниски стойности в групата с висок хомоцистеин.

Фигура 50. Сравняване получените резултати от IST при двете групи пациенти.

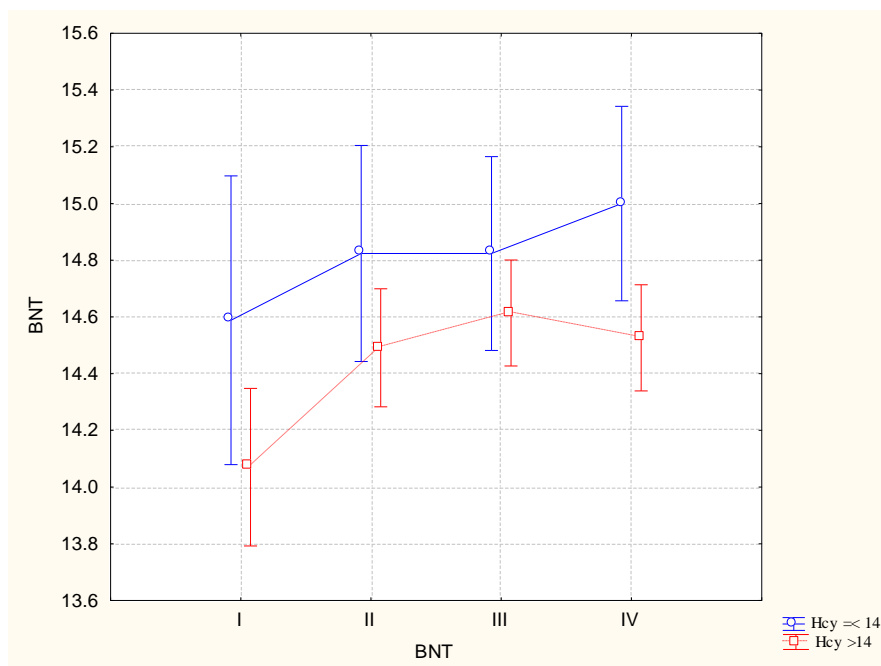
I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу – хомоцистеин



Фигура 51. Сравняване получените резултати от „Памет-разпознаване“ при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу – хомоцистеин



Фигура 52. Сравняване получените резултати от Boston Naming Test (BNT) при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Hcy – хомоцистеин



При обработка на данните с мултивариантен регресионен анализ се установява, че повишената плазмена концентрация на хомоцистеина, изследвана в началото, води до статистически значимо по-лоши резултати при едногодишното проследяване на пациентите в няколко когнитивни области: внимание и езекутивни функции (ТМТ-В) ($b=0.22$, $p<0.01$), а също и памет – непосредствено припомняне (Тест 10 думи–I опит) ($b=-0.33$, $p<0.001$) и отсрочено припомняне (Тест 10 думи) ($b=-0.30$, $p<0.01$) (Глава 5 - 5.3.6. Лабораторни маркери за когнитивни нарушения: табл. 9, табл. 10, табл. 11).

5.5.3. Обобщение

Нашето проучване има за цел да определи връзката между хомоцистеин и когнитивните нарушения до една година след първи исхемичен мозъчен инсулт. Получените от нас резултати показват, че 78.8% от селектираните болни, прекарали мозъчен инсулт имат хиперхомоцистеинемия ($>14 \mu\text{mol/L}$). Повишената концентрация на хомоцистеин е значимо свързана с дефицит в езекутивните функции (ТМТ-В) и нарушения във вербалната епизодична памет: по-лошо извличане и отсрочено припомняне. Нивото на хомоцистеина влияе значимо върху отчетените резултати на внимание, езекутивни функции и памет след една година.

Обобщените данни от няколко проучвания предполагат, че хомоцистеинът има съществен ефект върху когницията при пациенти с инсулти, независимо от наличието на други рискови фактори (232, 252). Хиперхомоцистеинемията свързана със слединсултно когнитивно увреждане, може да е индиректен маркер за ниски концентрации на витамин В12, В6 или фолиева киселина в резултат на недостатъчен прием или нарушен транспорт до мозъка (133).

Резултатите от това проучване установяват значима зависимост между повишените нива на хомоцистеин и когнитивните нарушения до една година след мозъчен инсулт. Хиперхомоцистеинемията е потенциално обратим рисков фактор и може да бъде идентифицирана сравнително рано, като се предполага че редуцирането и с прием на витамини ще доведе до намаляване честотата и прогресията на когнитивния спад след исхемичен инсулт и съответно лечението се счита за рационално.

6. ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване има за цел да определи честотата на когнитивните нарушения сред български пациенти, прекарали остър исхемичен мозъчен инсулт, в продължение на една година, както и да определи невропсихологични и други рискови маркери в острата фаза на инсулта, които са свързани с развитие на деменчен синдром след една година. Честотата на деменция и когнитивни нарушения след мозъчен инсулт варира между различни проучвания. Резултатите от това проучване показват, че до 20% от пациентите проявяват деменция в острата фаза на инсулта и при 39% от болните се установява деменция една година след острия инцидент.

Съдовата деменция е втората най-често срещана форма на деменция, като честотата и варира от 10-50% за различните страни, като относителният дял нараства с увеличаване на възрастта и зависи както от заболяемостта от исхемични мозъчни инсулти (ИМИ), така и от вида на използваните диагностични критерии (6, 176). Заболеваемостта варира от 1,2 до 4,2% при лицата над 65-годишна възраст (129). Според European collaborative study заболяемостта сред населението на възраст след 65 години е 6,4% за всички видове деменция; като 4,4% е за болестта на Алцхаймер и 1,6% за съдова деменция (176). Болните със съдова деменция представляват 1% от населението между 60 и 69 години, 2,5% от населението между 70 и 79 години и 5% от населението над 80-годишна възраст (6, 158).

От особено значение е честотата на когнитивните нарушения и деменция при мозъчните инсулти и те са значително по-чести от обичайно очакваните при възрастни лица (227). Посочените статистически данни за мозъчно-съдови заболявания в страната, както и тези от проведените проучвания показват изключителната социална значимост на слединсултните когнитивни нарушения и съдовата деменция. Успоредно с двигателните дефицити когнитивните, поведенческите и емоционалните последици от инсулта обуславят голямото разнообразие в клиничната изява и възстановяването на пациентите. Обичайна практика е двигателните нарушения да предизвикват по-голямо внимание и усилие за повлияване в сравнение с когнитивните проблеми, като пациентите рядко получават помощ за тези последици на инсулта. Те имат съществено значение за изхода от рехабилитацията, влияят пряко върху качеството на живота и реадaptацията. В контекста на слединсултните последици тези дефицити са взаимосвързани и сложно взаимозависими, което изисква интегрираното им разглеждане. Такъв подход от една страна търси общите патогенетични

механизми на тези сложни прояви, а в практически план цели оптимизиране на диагностиката, терапията и рехабилитацията на пациентите след инсулт.

До този момент обаче у нас няма точни данни относно честотата на тези когнитивни нарушения. Нашето изследване е първото в България лонгитудинално проучване на когнитивните нарушения върху селектиран контингент лица с мозъчно-съдова болест след исхемичен мозъчен инсулт.

Явно е, че когнитивните нарушения се срещат твърде често, но са недооценявани като значима последица от инсулта. В обширното клинично проучване Helsinki Stroke Agenesis study (227, 305) три месеца след исхемичния инсулт когнитивни нарушения в една област са установени при 62%, в две области при 35% от пациентите на възраст между 55-85 години. Засегнатите области включват нарушения на краткосрочна памет 31%, дългосрочна памет 23%, конструктивни и зрително-пространствени функции 37%, екзекутивни функции 25% (227, 305).

Madureira и съавтори (183) намират, че 6% от пациентите 3 месеца след остър инсулт развиват деменция. Ballard и съавтори (25) съобщават, че 9% от пациентите една година след остър инсулт развиват деменция. Друго проучване (148) показва, че честотата на деменция 3 месеца след инсулт достига 21%. В група от хоспитализирани пациенти се установява деменция при 26% 3 месеца след инсулт (275). Jonkman и съавтори (144) откриват в 35-37% от пациентите когнитивни нарушения 3 месеца след инсулт. При проучвания базирани върху общности честотата на деменция след инсулт е около 30% и честотата на новопоявила се деменция от 7% на първата година се увеличава до 48% след 25 години (158). Нашите данни за честота на деменция след мозъчен инсулт са в рамките на съобщените по-високи стойности. Pohjasvaara и съавтори (229) откриват, че различните критерии за диагностициране на съдова деменция определят различните честоти на проява на деменция след инсулта от съобщените резултати. Vejtot и съавтори (30) проследяват 3948 пациенти с първи инсулт в рамките на 24 години. Поява на деменция през първия месец след прекарания инсулт се установява при 20.4% от пациентите. Те показват, че честотата на деменция след прекаран инсулт при пациенти с лакунарни инсулти е 7 пъти по-висока от тази при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив. Тази честота намалява с времето, както и вследствие на приложение на антихипертензивна терапия преди исхемичен инсулт.

Разликата в честотата на проява на деменция след мозъчен инсулт между различните проучвания зависи от дизайна на проучването, популацията, критериите за поставяне на диагноза, невроизобразяващите маркери, съдовите рискови фактори, времето на провеждането на

невропсихологичните изследвания след прекарания инсулт и от продължителността на проследяването (30, 144, 183, 228, 275). Проявите на деменция през първата година са 9 пъти по-високи от очакваните и възрастта, мъжкия пол и повторен инсулт се идентифицират като предиктори за съдова деменция, базирайки се на мултивариантен модел (158). В друго подобно проучване честотата на свързаната с инсульта съдова деменция е 21,3% след двегодишно проследяване (194). Във Framingham Study се установява, че инсульта води до двойно по-висок риск от деменция в сравнение с контролите, които не са преживели инсулт и нямат деменция (139). Представяват интерес фактите, които се асоциират с нисък риск за развитие на болест на Алцхаймер като сравнително по-млада възраст, високо ниво на образование и наличие на 2 apolipoprotein E ε3 alleles, като се открива че те могат да са предиктори за късна слединсултна деменция. Установява се, че слединсултната деменция е значително по-висока при по-продължителен период на проследяване: от 10% след първата година до 32% след 5 години (170). Тези открития подчертават в дългосрочен план значимостта на постинсултните когнитивни нарушения.

От друга страна, когнитивният спад след мозъчен инсулт не е неизбежен. Desmond и съавтори (76) установяват подобрене в когнитивните функции при около 10% от пациентите (средна възраст 70 години), между 3-15 месеца след прекаран мозъчен инсулт. Друго проучване при по-млади пациенти прекарвали мозъчен инсулт (средна възраст 60 години) показва, че >30% от пациентите, които са имали леко когнитивно нарушение (ЛКН) между 1-6 месеца след прекарания инсулт са се подобрили и могат да се класифицират като когнитивно съхранени на 12-18-тия месец след инцидента (25). В проучване на Tham и съавт. (281) е установено, че след една година 10% от пациентите с инсулт и леко когнитивно увреждане са се възстановили. В изследване сред общата популация процентът на пациентите, които показват такова подобрене обаче е по-нисък - 2,7% след 5 години (235).

В нашето изследване пациентите са класифицирани на 3 подгрупи на изходното изследване: 3% без когнитивни нарушения (БКН), 77% с леко когнитивно нарушение (ЛКН) и 20% с деменция. След една година проследяващите изследвания установяват, че 20% са без когнитивни нарушения, 41% са с леко когнитивно нарушение и 39% са с деменция.

Отчетено е каква част от пациентите са се подобрили, каква част са развили деменция, както и тези, които отговарят на критериите без когнитивно нарушение, за леко когнитивно нарушение и деменция след една година. От групата на пациентите с деменция на изходното изследване,

4-ма болни подобряват когнитивния си статус, 3-ма болни се подобряват до степен на леко когнитивно нарушение, един болен - до степен без когнитивни нарушения и останалите остават с деменция. От групата на пациенти с леко когнитивно нарушение на изходното изследване, 27 болни остават с леко когнитивно нарушение, 18 болни развиват деменция и 12 пациенти се подобряват до степен без когнитивни нарушения. Teodoro del Ser и съавтори (70) съобщават за висок процент подобрене (13,9%) от групата на дементни пациенти до степен без деменция. Връщането от съдова деменция към леко когнитивно нарушение е документирано в малки клинични серии, като неговата честота и определящи фактори остават неизяснени. Ballard и съавтори (25) при проследяване динамиката на когнитивните нарушения при пациенти 15 месеца след преживян инсулт също констатират, че подобрието е обичайният резултат за тези, които не развиват деменция.

Когнитивните нарушения след инсулт подлежат на лечение в някои случаи, като са възможни и превантивни медикаментозни намеси. Тези възможности подчертават значението на ранната и прецизна диагноза на съдова деменция.

Настоящото проучване изследва невропсихологичните аспекти на взаимносвързаните неврологични, когнитивни и емоционални последици от инсульта. Сложността на тези дефицити да бъдат оценени и диагностицирани произтича от фактори с различен характер. Тук се включват: патоморфологичните – мозъчната лезия (локализация и размер, вид на лезията), клинично-неврологичните – давност (остър, подостър, резидуален етап) и тежест на инсульта, факторите на възстановяването – степен на инвалидизация, спонтанни компенсаторни механизми, терапевтични интервенции, факторите на невропсихологичното оценяване и социално-психологическите фактори.

Нашите резултати показват, че изходните нарушения в екзекутивните функции/вниманието, паметта и хипокампалната атрофия са асоциирани с развитие на отсрочена деменция при пациенти прекарвали исхемичен мозъчен инсулт. Представените трансверзални данни показват значително по-ниски нива при оценка на MMSE, паметта, вниманието, екзекутивните функции и скоростта на обработка на информацията при пациентите с инсулт в сравнение със здравите контроли.

Определянето на когнитивните нарушения в най-ранните фази на прекарания инсулт може да увеличи възможността за редуциране на когнитивният спад след инсульта или дори да служи за превенция на последващите когнитивни нарушения. Ранната диагноза на специфични

когнитивни нарушения, като паметови или езекутивни нарушения, може да играе и важна роля при анализа на ефекта върху ежеденевното функциониране (208, 293).

Все още не са достатъчно проучени профила на когнитивните нарушенията в острата фаза на инсульта и степента на отсроченото подобрене или влошаване в специфичните когнитивни области (40, 137, 208). Pohjasvaara и съавтори (227) посочват, че най-често засегнатите области са зрително-пространствения и конструктивен праксис (37%), паметта (от 23% до 34%), езекутивните функции (25%), ориентацията (23) и вниманието (22%). Подобни са данните цитирани в The Columbia Stroke cohort и от Desmond и съавтори (76). Hurford R. и съавтори (137) в проспективно проучване установяват значимо нарушение в челните езекутивни функции и назоваването при 30% от пациентите в първия месец след инсульта и при около половината след третия месец. Най-засегнати са вниманието и информационната скорост при 72,4% от изследваните в острата фаза с последващо редуциране до 37,9% след третия месец.

В нашето изследване пациентите с инсулт имат значително по-ниско представяне при повечето когнитивни задачи при първото начално оценяване. Има само две познавателни области – език (BNT) и праксис (Figure copying), където резултатите са в същия диапазон с този на контролите.

Най-съществени различия между пациентите и нормалните здрави контроли се откриват при тестовете, оценяващи ориентацията, езекутивните функции и паметта. Общото когнитивно функциониране като сбор точки (MMSE) в началото е значително по-ниско от средната оценка на здравите контроли (НК). Общата оценка от MMSE е редуцирана поради дефицит в ориентацията и оценяваните езикови функции.

Най-значими разлики между двете групи за целия период на проучването се установяват при тестовете, които изследват езекутивните функции – IST и TMT (A и B). Всички пациенти още в началото са с намалена когнитивна подвижност и забавяне, с нарушения в подвижността при превключване между различни мисловни схеми и при извличане от дългосрочната семантична памет. Особено внимание заслужава установения спад на постиженията в TMT теста (A и B). Той ангажира зрителната модалност с двигателен компонент, който оценява способността за зрително търсене и проследяване. Поради това, че множество фактори биха могли да се идентифицират с крайния резултат (зрително-перцептивен дефицит, езекутивен дефицит, дефицит във вниманието, скорост на обработка на информацията) е трудно да се предположи на какво точно се дължи този

спад, но отчетените резултати насочват интерпретацията в полза на смущение в скоростта на обработка на информацията. В проспективни проучвания от последните години психомоторната скорост и вниманието също се изтъкват като областите с най-значим спад между всички когнитивни сфери. Настоящото изследване показва, че има ранен когнитивен дефицит и нарушения във вербалната флуидност при пациенти след исхемичен инсулт преди развитието на клиничната картина на деменция. Нарушението във вербалната флуидност е ранен симптом при деменции предимно с подкорова характеристика, а при различни заболявания на ЦНС с двустранна лезия на челните мозъчни дялове се наблюдават често и персеверации на някои от отговорите. Този дефицит е в съгласие с проучванията, подчертаващи значението на фронто-субкортикалните дисфункции при подкорова СД. Известно е, че коровият хипометаболизъм може да се дължи, освен на невронна загуба, така и на дезаферентационни процеси. Този феномен е особено изразен в префронталната кора, поради нейната изключителна взаимосвързаност с корови и подкорови структури. Затова нарушения в челните функции могат да бъдат отражение на лезии в анатомично отдалечени мозъчни участъци или на дисконекция на челния дял. Засягането на вербалната флуидност се отдава на дефицит в семантичното извличане. Целенасоченото търсене в паметовите семантични категории е под езекутивен контрол и тези нарушения вероятно са следствие от езекутивен дефицит при инсултните болни. Потвърдена бе необходимостта от по-детайлен анализ на този когнитивен процес, който повечето автори свързват само със семантичната памет, експресивната реч и по-малко с езекутивните функции. Демонстрирано е приложението на подробен невропсихологичен анализ при откриване на дискретни когнитивни нарушения като ранни маркери за съдова деменция. Резултатите от това проучване показват, че когнитивният дефицит в най-ранните фази след инсулта при болни с деменция след една година е доминиран предимно от нарушения в системите на вниманието и езекутивните функции (изработване на стратегии; вземане на решение; инхибиране на неадекватните за случая, разсейващи решения; както и оценката на обратната връзка за качеството и последователността на извършените операции). Посредством многобройните взаимовръзки на префронталната кора с теленцефални, лимбични и подкорови структури, тя е включена в селекцията, организацията и мониторирането на двигателни и поведенчески програми. Префронталната кора не използва един определен вид информация и няма невронни връзки с първичните корови полета. Чрез дългите асоциативни влакна в нея непрекъснато постъпва хетеромодална информация, която се

обработва едновременно или последователно в зависимост от променящите се изисквания на средата. В допълнение, тя съчетава използването на предишния опит като реорганизира гъвкаво, по нов начин старата свръх заучена информация. Тази сложна информационна обработка превръща префронталната кора в основен фактор в процеса на вземане на решение (6, 11, 285).

В допълнение на дисекзекутивния синдром, се наблюдава специфичен профил на нарушения във вербалната епизодичната памет. Постиженията на пациентите се характеризират с нарушения в краткосрочната памет, забавено заучаване, по-ниско ниво на припомняне при дългосрочната памет. При разпознаването не се установява значима разлика със здравите контроли. Видът на паметовото нарушение е подобен на наблюдавания при засягане на медиалния темпорален дял.

В подкрепа на данните за ранни паметови дефицити са резултатите от проведени през последните години невроизобразяващи и невропатологични изследвания. Съобщава се за изразени медиаторни дефицити, както и за наличието на установени патологични промени във фронталната базална кора и в хипокампалната формация относително рано в хода на заболяването, което кореспондира и с получените от нас резултати за влиянието на хипокампалната атрофия върху слединсултния когнитивен спад.

При изследване на пациенти в острата фаза на исхемичен инсулт когнитивна дисфункция се установява в повече от половината от преживелите инсулт и се посочва, че тя може да има мащабни последствия за функционирането в ежедневието живот (293). Оценката на когнитивната функция може да играе важна роля при определяне терапевтичните и рехабилитационните насоки след болничния престой. Функционалните инструментални ежедневни дейности са значително засегнати и при повечето изследвани от нас пациенти. Когнитивния статус и възможността за справяне с ежедневните дейности при включването се явяват предиктори за независимото функциониране в по-късните етапи след съдовия инцидент.

Последващите оценки при проследяването разкриват някои промени в профила на нарушенията, но общото когнитивно представяне (MMSE) и ексекутивните функции остават на значимо по-ниско ниво в сравнение с контролите. Нашето проучване документира значим спад в резултата от MMSE на 12-тия месец след инсулта в сравнение с контролните индивиди.

Получените резултати показват, че в по-дългосрочен план настъпва известно възстановяване на когнитивните нарушения след инсулта. Необходимо е да се отчитат корелациите между установените дефицити и проявената неврологична симптоматика в хода на протичане на исхемичния

инцидент. В острата фаза на инсулта некротичната фокална лезия, сниженият регионален кръвоток, хипоперфузията, евентуално непълноценното колатерално кръвообръщение водят до повече или по-малко дългосрочни разстройства и в менталните функции. Дълготрайността на симптомите също корелира и с тяхната тежест – когато нарушенията са много по-глобални възстановяването е по-трудно и непълноценно. Нерядко обаче с времето настъпва значително подобрене и дори пълно възстановяване. Механизмите, обуславящи нормализирането на разстроените функции са в две насоки. Единият механизъм се дължи на възстановяването на функциите на неврони, които не са загинали, а временно са били инхибирани. Другият механизъм се състои в реорганизация на увредената функция, при която съхранените неврони и невронни вериги изграждат нов начин за осъществяване на тази функция, позволяващ нейната частична или по-пълна компенсация. При повечето проследени от нас пациенти също се наблюдава подобрене между първия и шестия месец след инсулта, което е в съответствие и с други проучвания, но след една година остават все пак на значимо по-ниско ниво в сравнение с контролите.

Пациентите показват по-добри резултати при изследването на 6-ия месец, но една година след инсулта се отчитат по-ниски резултати при когнитивните тестове, както и при функционалната скала за изпълнение на различни ежедневни инструментални дейности (4-IADL), свързани със способността за водене на независим живот. Jonkman и съавтори (144) съобщават за непълноценно възстановяване и нарушение в качеството на живот, съответно и тежестта на парезата, три месеца след преживян инсулт с незначително подобрене на по-късен етап при констатирани когнитивни нарушения. Подобни са резултатите на Khedr и съавтори (148), които установяват зависимост между когнитивните нарушения, двигателната и функционална инвалидизация. Tatemichi и съавтори (276) посочват, че степента на функционалната зависимост след три месеца е свързана с тежестта на инсулта и установените когнитивни нарушения. Jaillard и съавтори (140) предполагат, че характеристики на инсулта като локализация в басейна на средна мозъчна артерия, оценка по NIHSS и депресия могат да бъдат предиктори за ранен когнитивен упадък. Прилагането на тези изпълними и надеждни критерии още в началото на инцидента могат да прецизират необходимостта от прилагане на невропсихологично изследване, както и изготвяне на продължителна програма за двигателна и когнитивна рехабилитация. Някои проучвания обаче показват, че тежестта на деменция не винаги е пряко свързана с неврологичния дефицит (56).

По отношение на тестовете, оценяващи речевите способности и конструктивния праксис, анализът на данните показва липса на значими разлики между пациентите и здравите контроли през целия едногодишен период, което е в съгласие с други автори (25, 165). Известно е в литературата, че нарушенията в праксиса и гнозиса са сравнително рядко установявани, особено в началните стадии на съдовото когнитивно нарушение, което се потвърждава и в нашето изследване.

Основните данни сочат, че изследваните от нас пациенти с исхемичен мозъчен инсулт показват невропсихологичен профил, който съчетава както нарушение в езекутивните функции, така и паметови нарушения. Резултатите от нашето проучване насочват към необходимостта от много по-комплексно изследване, фокусирано върху езекутивните и паметовите процеси за ранно откриване на леките когнитивни нарушения след исхемичен инсулт. Необходими са и повече проспективни проучвания, за да се изясни лонгитудиналният ход на ранните когнитивни промени и да се определи кои от тях представляват предиктори на съдова деменция.

Докато когнитивните промени, предшестващи развитието на болестта на Алцхаймер се проявяват с нарушение в епизодичната памет, съдовата деменция често се свързва с дефицит в езекутивните функции. Въпреки това при много от пациентите са засегнати няколко когнитивни области, като вероятно те са свързани с локализацията и размера на анатомичните лезии. В нашето изследване вниманието, езекутивните функции, психомоторната скорост и когнитивната последователност/флексибилност, паметта и ориентацията са статистически значимо свързани със слединсултните когнитивни нарушения. Дали дефицитът в специфичните познавателни сфери е свързан с последващ (отсрочен) във времето когнитивен и функционален спад при пациентите с исхемичен инсулт, не е изяснено в детайли. Селективният дисекутивен синдром, проявен чрез резултатите от тестовете за вербална флуидност и ТМТ-В, показва значима зависимост от ранното функционално нарушение в инструменталните дейности (IADL) и последваща деменция при проспективни популационни проучвания.

Ние сравняваме допълнително изходните показатели и невропсихологичните изследвания в трите подгрупи пациенти (без когнитивни нарушения, с леко когнитивно нарушение и с деменция) определени на 12-тия месец. Резултатите показват значими разлики в степента на хипокампалната атрофия, резултатите от IST – теста, ТМТ-А, ТМТ-В, отсрочено припомняне, разпознаване, непосредствено припомняне, паметова субскала на MMSE и общата MMSE оценка между пациентите с

деменция и тези от другите групи (леко когнитивно нарушение/без когнитивно нарушение) след една година проследяване.

Анализът не установява значими разлики между определените групи в края на първата година след инсулта по отношение на съдовите рискови фактори, лабораторните показатели, както и резултатите от тестовете, касаещи назоваването, праксиса и конструкторните способности от първото изследване на петия ден.

Много проучвания на когнитивни нарушения след инсулт сочат, че използването на скринингови тестове за общо когнитивно функциониране (например MMSE) не са достатъчно чувствителни за установяване на отдалечени когнитивни нарушения след инсулт. Въпреки че MMSE е един от най-често използваните тестове в научни изследвания и клиничната практика, оказва се че MMSE е невалиден скринингов инструмент за разграничаване на инсултни пациенти с когнитивни нарушения и съответно без такива нарушения (208). Нашите резултати също показват, че скалата за общ когнитивен капацитет MMSE не се явява значим предиктор.

Установихме, че IST като скринингов тест може да се използва като надежден и бърз инструмент за оценка на слединсултните когнитивни нарушения, както и за прогноза на късния неврологичен дефицит и когнитивен спад.

IST има няколко предимства в тези области. Няма лимитирани долна и горна граница. Всъщност използването на тестове с гранични стойности при когнитивно оценяване може да доведе до подвеждащи резултати (особено за подценяване на спадовете). 15-секундната съкратена версия на Isaac`s Set Test включва като компонент скоростта на обработка на информацията, което може да обясни високата му чувствителност към промени при по-високо образователно ниво. Оценката на скоростта играе ключова роля, защото доста от констатираните разлики в познавателните процеси се дължат именно на забавяне в когнитивната преработка и мисловната подвижност. По този начин IST може да бъде полезен при оценка на когницията в хетерогенни популации, включващи индивиди с високо ниво на когнитивно представяне и лица с тежки когнитивни нарушения (20, 233). Характеризира се със силно изразено натоварване относно екзекутивното функциониране (мисловната подвижност, генерирането и скоростта на обработка на информацията), семантичната и работна памет, с установена предиктивна стойност за предклиничното откриване на дементен синдром. MMSE скалата не е достатъчно чувствителна към когнитивните промени при високо ниво на образованието и следователно не е целесъобразно прилагането и в проспективни проучвания при такива индивиди. Налице са доказателства,

посочващи че оценката на допълнителни когнитивни функции, такива като екзекутивните функции, абстрактното мислене и скоростта на информационните процеси, може да подобри ранното диагностициране, защото нарушенията в тези области са значими предиктори за когнитивни и функционални нарушения в дългосрочен план. The Tel-Aviv Brain Acute Stroke Cohort (TABASCO) (31, 265) е провеждащо се в момента проспективно проучване с планирано включване на приблизително 1125 последователни пациенти с първи лек/умерено тежък инсулт. Използваната в неговия алгоритъм компютъризирана невропсихологична батерия за оценка на паметта, ориентацията и екзекутивните функции (MindStreams®) при 545 инсултни пациенти демонстрира, че всяка от модалностите самостоятелно е достатъчно чувствителна за определяне на дискретните когнитивни нарушения.

Включените пациенти в нашето изследване допълнително са разделени на две подгрупи на базата на получения резултат от Isaac's Set Test (IST) в началото на проследяването. Установява се, че пациентите с риск за когнитивен спад имат различен профил на когнитивни, неврологични и функционални нарушения след една година. Изходните нарушения на вниманието/екзекутивните функции и паметта са свързани с развитие на слединсултна деменция. Разделянето на пациентите на такива с относително съхранена когниция и в риск е удачен подход в лонгитудинални проучвания, освен това този методологичен подход е подходящ в проучвания, изучаващи предикторите за когнитивен спад (12). Настоящата разработка подкрепя и доразвива този експериментален дизайн, приложен към посочената изследователска цел – изследване на прогресията в когнитивните дефицити, която принципно е изразена в различна степен за отделните когнитивни сфери при пациенти с различно начално когнитивно състояние.

На изходното ниво пациентите с риск за когнитивен спад имат значимо по-ниски резултати при изследването на повечето когнитивни области. Тази група пациенти показва лека степен на зависимост в ежедневието, дължаща се на когнитивните нарушения. Пациентите в риск имат силно изразен дефицит в способностите за фиксиране, запомняне и възстановяване на скоро заучена информация с модел на паметово нарушение, подобно на това при засягане на медиалния темпорален дял – по-ниска крива на учене, нарушение в отсроченото припомняне и разпознаване.

При всички проследяващи когнитивни тестове, касаещи процесите на обработка на информацията, стратегическото паметово търсене и генериране, когнитивната подвижност и работната памет (IST, TMT – част А, В) се демонстрират статистически значими нарушения в екзекутивните функции

при инсултните пациенти в риск. При проследяването групата пациенти в риск показват значително подобрене в IST резултата след 6-тия месец, но въпреки това остава със сигнификантно по-ниски резултати при IST дори и на 12-тия месец в сравнение с групата когнитивно съхранени пациенти. Независимо от установения изключително значим главен ефект при оценка на MMSE в подгрупите, тя не търпи съществена промяна през целия период на проследяване.

При останалите тестове за оценка на паметта: работна и вербална епизодична (Тест 10 думи: непосредствено припомняне – опит I, опит II, опит III и свободно отсрочено припомняне) не установяваме значими различия в двете групи пациенти (когнитивно съхранени и „в риск“).

Ние наблюдаваме подобрене и възстановяване в огнищния неврологичен дефицит при двете подгрупи след една година, но важното е, че тенденцията към неврологично възстановяване е значимо по-лоша при пациентите „в риск“.

Резултатите показват, че възстановяването на фокалния неврологичен дефицит и ежедневната функционална активност една година след инсулта при когнитивно съхранените пациенти е значително по-високо в сравнение с пациентите „в риск“, оценявани чрез изходния им резултат от IST.

В допълнение, при пациентите „в риск“ невроизобразяването показва значително по-изразена хипокампадна атрофия и повече лезии в базалните ганглии. Логично е да интерпретираме получените резултати във връзка с тези установени структурни промени. Освен данните за взаимовръзката между езекутивните функции и челната кора, съществуват редица проучвания, които установяват ниски резултати на тестовете за изследване на тези функции при лезии извън челния дял. Тези когнитивни нарушения корелират позитивно с патерна на хипометаболизъм в челните зони при изследване с позитронна емисионна томография (PET). При същите болни КТ и/или МРТ визуализират единствено лезии на подкоровото и перивентрикуларното бяло мозъчно вещество. Този феномен е особено изразен в префронталната кора, поради нейната изключителна взаимосвързаност с корови и подкорови структури. Затова твърде вероятно е явленията на дисконекция на челния дял, дължащи се на аксонална лезия или и/или демиелинизация, да са отговорни за описаните когнитивни дефицити (6).

При 36.4% от селектираните в нашето проучване пациенти с инсулт се установява лека депресия, която не е свързана значимо с когнитивните нарушения след мозъчния инсулт. Двупосочни са връзките инсулт – депресия. Пациентите с инсулт са в повишен риск да развият депресивни

симптоми, но и обратното – пациентите с депресия имат повишен риск да получат инсулт. Възможното обяснение е, че двете заболявания имат общи патогенетични механизми като невротрансмитерни дисфункции, структурни и функционални отклонения на различни анатомични структури, особено в темпоралните и челните области. Депресията е честа проява при пациенти след прекаран инсулт и достига до 65% честота на проява при различните проучвания на пациенти с инсулт (148). Тя е най-честото разстройство на настроението с негативно влияние върху качеството на живот на пациентите. Слединсултната депресия задържа възстановяването на двигателните и когнитивните дефицити, препятства рехабилитацията, увеличава необходимите здравни грижи, способства за тежка инвалидизация. Когнитивният дефицит може да бъде причина или последица на депресията. Kimura и съавтори посочват, че приложението на нортриптилин при такива пациенти води до подобрене в когнитивното функциониране. Според Teodoro del Ser и съавтори (70) предшестваща депресия в определени случаи води до подобряване на когнитивните функции, ако е проведено специфично лечение с антидепресанти, защото самата депресия може да е причина за незадоволително представяне на повечето невропсихологични тестове. Депресивните синдроми обаче три месеца след инсулта не са свързани с динамика в когнитивния статус. Клиничната свързаност на слединсултната депресия и нарушеното когнитивно функциониране поражда важни въпроси за посоката на причинно-следствените връзки между тях. Тя може да се разглежда като коморбиден, продромален фактор или резултат от съдово когнитивно нарушение, отколкото като фактор, който специфично променя съдовата физиология и невронния метаболизъм и води до когнитивен спад (112).

Патофизиологията на слединсултната съдова деменция е многофакторна и влиянието на различните рискови фактори не е все още напълно изяснено.

В съвременното общество настъпилите промени в начина на живот водят до увеличаване разпространеността на съдовите рискови фактори, които пък повишават риска от допълнително увреждане на централната нервна система. Има достатъчно научни доказателства за ефекта на съдовите рискови фактори върху структурните промени в мозъка и съответно тяхното отражение върху когнитивните процеси и нормалното страене.

Тези данни подчертават значимостта за изясняване на рисковите фактори, свързани с развитието на когнитивни нарушения и съдова деменция след прекаран инсулт, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторична прифилактика на съдовите заболявания и

когнитивните нарушения, предизвикани от тях. Въпреки многобройните изследвания няма консенсус за възможните рискови фактори, освен възрастта и нивото на образование, които са от значение за развитието на деменция след прекаран инсулт. Предразполагащи фактори са по-високата възраст, ниско ниво на образование, предшествващи инвалидизация и зависимост от грижите на околните, когнитивни нарушения. Възможните рискови фактори за когнитивен спад след инсулт са артериалната хипертония, захарен диабет, предсърдно мъждене и други сърдечни аритмии, миокарден инфаркт, конгестивна сърдечна недостатъчност, епилептични гърчове и сепсис в хода на инсулта. Следователно определянето и контролирането на тези рискови фактори може да намали честотата на настъпване на слединсултна съдова деменция.

Нашите изследвания показват, че съдовите рискови фактори, включващи артериална хипертония, захарен диабет и тютюнопушене оказват значимо влияние върху функционалните и когнитивни резултати една година след преживения исхемичен инсулт. В настоящото изследване значителен брой (78,8%) от пациентите са с повишени плазмени нива на хомоцистеин.

Известно е отдавна че повишеното кръвно налягане е една от основните причини за исхемичен инсулт. Артериалната хипертония в средна възраст се явява важен модифицируем рисков фактор за леко когнитивно нарушение и съдова деменция. В редица лонгитудинални проучвания високото систолно налягане се свързва с изразен когнитивен упадък в късна възраст. При обработката на нашите резултати няма значима разлика по отношение на артериалната хипертония между пациентите и здравите контроли. Ние установихме, че артериалната хипертония при пациентите влияе значимо върху функционалния изход след 1 година, оценяван с 4-IADL скалата.

Артериалната хипертония е важен рисков фактор за мозъчно-съдови заболявания, включително инсулт и има роля за развитието на съдово когнитивно нарушение и деменция. Връзката между хипертонията и редуцираният кръвоток и съответно съдовата деменция е доказана. Изследванията сочат, че кръвното налягане трябва да се поддържа в границите до 140/90 мм, за предотвратяване на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти, както и за поддържане на адекватна перфузия и съхраняване на когнитивните функции. Лонгитудинални проучвания показват, че хипертонията в средната възраст е свързана с когнитивни нарушения в късна възраст. Вејот и съавтори (30) обобщавайки данните от 24-годишно проследване на 3948 пациенти с първи инсулт, също установяват че артериалната хипертония се свързва с увеличена честота на

слединсултната деменция, а приемът на антихипертензивни медикаменти води до намаляване на нейната честота.

Няколко лонгитудинални проучвания (средна продължителност около 5 години, а две – с проследяване до 13 и 19 години) са изследвали въздействието на антихипертензивните медикаменти върху риска от деменция. При никое от тях не се установява повишен риск от деменция. По-голямата продължителност на лечение и по-младата възраст се свързват с по-изразен протективен ефект. Най-убедителни резултати от провеждането на антихипертензивно лечение за превенция на деменция са наблюдавани в проучването Systolic Hypertension Europe (Syst-Eur) (99). То е прекратено предсрочно след средно двегодишен период на проследяване поради натрупани доказателства за значителни ползи от лечението с нитрендипин за намаляване риска от инсулт. Диагностицираните пациенти с деменция в лекуваната група е с 50% по-малък в сравнение с групата плацебо. В проучването Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), 6105 пациенти с анамнеза за инсулт или транзиторни исхемични атаки са лекувани в две групи: получаващи ACE-инхибитор периндоприл със или без диуретик, сравнявани с плацебо. Диагностицираните по време на проследяването пациенти с деменция са разделени в две подгрупи (с преживян инсулт и без инсулт). Отчита се значимо намаляване на риска от деменция при пациентите с анамнеза за инсулт и провеждащи активно лечение. Подобни резултати се наблюдават и по отношение на когнитивния спад, определян като пропадане с ≥ 3 точки в общия резултат при MMSE. Освен това в PROGRESS MRI проучване беше показано, че активното понижаване на кръвното налягане води до забавяне и дори спиране прогресията на промените в бялото мозъчно вещество. Изводите от тези данни са, че при пациентите след инсулт понижаването на артериалното налягане води до снижаване риска от съдова деменция (112).

Захарният диабет, хроничната хипергликемия, инсулиновата резистентност и метаболитният синдром също се асоциират със съдова слединсултна деменция. Трябва да се отбележи, че хипергликемията е свързана с функционални промени в мозъчния кръвен ток, които са обратими при възстановен добър гликемичен контрол. Тези констатации са докладвани в множество изследвания, като се посочва че продължителността на диабета води до по-тежки нарушения в когнитивните функции. Трябва да се отбележи, че повтарящи се епизоди на хипогликемия могат да доведат до трайно когнитивно увреждане при възрастните хора и че когнитивното нарушение от своя страна, представлява рисков фактор за хипогликемия при тях. В нашето изследване захарният диабет е значимо по-чест при пациенти

след прекаран инсулт, в сравнение със здравите контроли. Също така захарният диабет има статистически значимо влияние за настъпилите нарушения във вниманието на 12-я месец след инсулта при проследените пациенти. Censori и съавтори (57) и Tatemichi (276) също установяват, че захарният диабет е значимо свързан със слединсултната деменция. В други проучвания обаче не се открива зависимост между съществуващ, новодиагностициран диабет или хипергликемия и менталния статус три месеца след инсулт. Вероятно засягането на малките мозъчни съдове от диабета донякъде възпрепятства възстановяването от остро исхемично поражение или хипергликемията чрез тъканната ацидоза в острата фаза на инсулта допълнително уврежда невроните. Значението на този механизъм за клиничната практика обаче все още не е доказано.

Пациентите с дългогодишен захарен диабет са изложени на повишен риск за когнитивен спад, деменция и депресия. Хипергликемията и хиперинсулинемията, като част от нарушения метаболизъм при захарен диабет тип 2, са доказани като рискови фактори за когнитивна дисфункция и слединсултна деменция. Освен това често са придружени от депресия или тревожност. Лечението на хипергликемията се свързва с превенция на микроангиопатията и до известна степен на макроангиопатията според данни от последни мета-анализи. Въпреки това няма убедителни доказателства за намаляване риска от инсулт при контролиране нивото на кръвната захар, а няма и специализирани проучвания, които да оценят възможния предпазен ефект от намаляване на хипергликемията при лекото съдово когнитивно нарушение и ранните стадии на деменция. При тежки случаи на хипергликемия когнитивните функции са поразени от хиперосмоларните и електролитни нарушения, които трябва спешно да бъдат коригирани с бързодействащ инсулин.

В проучването ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), комбинираният подход за лечение на хипергликемията и артериалната хипертония се оказва ефективен за намаляване макроваскуларните инциденти и смъртността. Отчита се, че когнитивните нарушения са независим предиктор за клиничния изход при пациентите със захарен диабет тип 2.

От систематизираните публикации няма убедителни доказателства относно типа или интензифицирането на лечението на диабета в зрялата възраст за предпазване или модулиране на когнитивните нарушения. Той е важен рисков фактор за ментални симптоми и когнитивна дисфункция, но наличните данни се основават предимно на научни наблюдения. Нивото на

доказателственост за протективния ефект от редукция на хипергликемията е много ниско. Също така новите антидиабетни средства трябва да бъдат проучвани и във връзка с превенцията на когнитивните нарушения и деменция. Според последните препоръки ефективността от лечението на диабета/хипергликемията за намаляване риска от съдова деменция не е достатъчно добре установена (клас IIb; ниво C) (112).

Ефектите на тютюнопушенето върху сърдечно-съдовата система и мозъчните структури са добре проучени, като тяхното въздействие води до оксидативен стрес и възпаление. Няколко проспективни проучвания показват повишен риск от когнитивни нарушения при пушачи, сравнени с непушачи; въпреки че той може да е специфичен за отделни когнитивни сфери, поради вероятността никотинът да стимулира определени холинергични пътища в мозъка (112). Ние установихме, че тютюнопушенето оказва статистически значимо влияние върху езекутивните функции, вниманието и вербалната епизодична памет – отсрочено припомняне (Тест 10 думи), проследени на 12-я месец при пациентите с инсулт. Настоящи проучвания показват, че пушенето е свързано с повишен риск за засягане на паметта в средна и късна възраст, като при бившите пушачи този риск е по-нисък. В многоцентрови проучвания се установява ускорена прогресия на когнитивните нарушения при пушачите, независимо от техния пол и наличието или липса на фамилна анамнеза за деменция. По-високата експозиция като брой кутии цигари за година, корелира със значимо по-висок процент когнитивен спад. Ikeda и съавтори в проспективно клинично контролирано проучване за оценка на зависимостта между тютюнопушенето и риска от инвалидизиране от деменция, проведено при 6343 лица на възраст 35-85 години, установяват че дългогодишното пушене води до по-висок риск. Anstey и съавтори анализират връзката на тютюнопушенето с деменция и когнитивен упадък от мета-анализите на 19 проспективни проучвания с продължителност не по-малка от 12 месеца. Включени са общо 26374 участници (средна възраст 74 години), проследени за деменция от 2 до 30 години и 17023 участници, проследени от 2 до 7 години. За целия период на проследяване се установява, че пушачите имат значимо по-висок риск за болест на Алцхаймер, съдова деменция и по-голямо влошаване при ежегодното оценяване с MMSE в сравнение с тези, които никога не са пушили. Настоящи проучвания показват, че пушенето се асоциира значимо със снижен мозъчен кръвоток, който компрометира когницията (148).

Останалите проследени от нас рискови фактори: дислипидемии, сърдечни аритмии (преимуществено предсърдно мъждене), преживян миокарден инфаркт, повишен кръвен вискозитет, наднормено телесно тегло

(затлъстяване оценено с $BMI \geq 25$) нямат предиктивна стойност за очаквания когнитивен спад.

Според финландското проучване Cardiovascular Risk Factors Aging and Dementia (CAIDE) повишеният общ холестерол в средна възраст е значим предиктор на когнитивен спад, включително съдова деменция до 21 години по-късно, като това влияние се редуцира при приложение на статини. Противоречиви данни се съобщават в редица други проучвания като се отчита, че високият холестерол е свързан с нисък риск и противоположните – със значително повишен риск за съдова деменция. Аналогично както кръвното налягане тези несъответствия могат да се дължат на измерването на холестерола през различни възрастови периоди, а също и на по-ниската честота на липидопонижаваща терапия при индивидите в напреднала възраст. Проучване с правастатин при възрастни лица със сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания не установява разлика между лекуваните и тези с плацебо по отношение постиженията в отделните когнитивни области. Ние изследвахме концентрацията на общия холестерол и триглицериди при всички пациенти, а отчетохме също съпътстващи дислипидемии и съответно провеждана липидопонижаваща терапия при всички участници – пациенти и здрави контроли (по анамнестични данни и предоставени медицински документи). Нашите резултати не показаха значимо въздействие на нарушения липиден статус върху когнитивните нарушения и тяхната динамика, независимо от относително не малкия брой пациенти с констатирана хиперхолестеролия – 25% при пациентите и 12% при контролите. В цитираното проучване на Veјot и съавтори (30) честотата на слединсултната деменция при пациентите с хиперхолестеролия е 24% по-ниска в сравнение с пациентите без повишен холестерол, но се подчертава че тази негативна зависимост трябва да се интерпретира внимателно.

Хиперлипидемията или дислипидемията е метаболитно нарушение, влияещо върху когнитивните функции. В мета-анализи и в проучването Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) се посочва, че терапията със статини има протективна роля срещу инсулт. В проучването Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) (92) след 4-годишно лечение не се установява разлика в когнитивното функциониране при оценяване с MMSE между пациентите получаващи правастатин или плацебо. Въпреки че прилагането на статини има превантивно действие срещу инсулт, тези медикаменти не предпазват от когнитивен спад при възрастни. Няма достатъчно доказателства за ефектите на статините върху когнитивните функции и ползата от лечението на

дислипидемиите за предотвратяване на деменция е несигурно (клас IIb; ниво C) (112).

Неклапното предсърдното мъждене и по-специално лекуваното неадекватно с антикоагуланти, е рисков фактор за инсулт. В няколко големи общностни групи и проспективни проучвания се отчита, че то е независим рисков фактор за по-лошо когнитивно представяне и с висок риск за съдова деменция. При няколко други изследвания обаче не се установява връзка между предсърдното мъждене и слединсултната деменция (112). Някои от тези различия може да са свързани с пола и възрастта (този ефект е по-слаб при жени и по-възрастни индивиди) и контролирането ефективността на антикоагулацията. В нашето изследване 19% от пациентите с инсулт и 16% от контролите имат документирани ритъмни нарушения (преимуществено предсърдно мъждене), но те не влияят върху невропсихологичните отклонения и нямат предиктивна стойност. Това може да се дължи на сравнително ограничени брой последователно хоспитализирани болни, а също и че това е първи исхемичен инсулт.

Предсърдното мъждене е често при пациентите със слединсултна съдова деменция, но няма значима асоциация с нея. То не само води до тромбоемболизъм, но също така намалява сърдечния дебит. Невъзможността да се поддържа адекватна мозъчна перфузия може да бъде допълнителен механизъм за мозъчна увреда и когнитивен упадък. Тамам и съавтори (271) в изследване на пациенти три месеца след преживян инсулт, установяват че наличното предсърдно мъждене е значим предиктор за съдова деменция. За подобна зависимост съобщават също Zhou и съавтори (322), Pojhasvaara и съавтори (228), Varba и съавтори (26), Tang и съавтори (272). Данните от Rotterdam study установяват, че предсърдното мъждене е по-често при пациенти с деменция, като освен това то увеличава риска от когнитивен упадък при по-възрастни пациенти и е важен рисков фактор за съдова деменция (213).

Затлъстяването предизвиква интерес като рисков фактор поради много съвременни доклади за влиянието му изобщо върху дементния синдром. Установява се по-висока честота на съдова деменция при индивиди с ВМІ извън нормалните стойности (по-ниски или по-високи) в сравнение с тези в референтните граници. ВМІ измерван в средна възраст се асоциира със съдово когнитивно нарушение, докато в по-напреднала възраст е обратнопропорционален на риска от деменция. Последни мета-анализи показват, че увеличаване на отношението коремна обиколка/талиа е свързано с повишен риск от деменция (112). В нашето проучване 76% от пациентите

са с наднормено телесно тегло ($BMI \geq 25$), но затлъстяването при тях няма предиктивна стойност за развитие на когнитивен упадък.

Патофизиологията на слединсултната деменция е многофакторна и рисковите фактори са все още ненапълно изяснени. През последното десетилетие повишеното ниво на плазмения хомоцистеин (Hcy) се очертава като потенциален рисков фактор за развитие на съдови заболявания, включително коронарни сърдечни заболявания и инсулт. В допълнение, съобщава се за връзка между метаболизма на хомоцистеина и когнитивните функции, от лек когнитивен спад до съдова деменция и болест на Алцхаймер (228). Много малко изследвания има обаче за прякото въздействие на хомоцистеина върху когницията при инсултни пациенти (148, 250, 280). Идентифицирането на свързан с него когнитивен упадък е от съществено значение, тъй като може да се осъществи превенция и лечение със заместителна терапия с витамини (133).

Няма установена ясна връзка между хомоцистеина и съдовата деменция, и резултатите от различни проучвания са противоречиви. Една от нашите цели е да се обърне внимание върху един малко изследван у нас рисков фактор за исхемичен мозъчен инсулт – хиперхомоцистеинемията. В настоящото изследване значителен брой от пациентите с инсулт – 78,8%, са с повишени нива на хомоцистеин. Повишената концентрация на хомоцистеин при включването се асоциира значимо с екзекутивна дисфункция: по-бавно изпълнение при ТМТ-В и паметови нарушения от екзекутивен тип: по-лошо извличане и свободно отсрочено припомняне при относително съхранено разпознаване. Нивото на хомоцистеина влияе значимо върху отчетените резултати на внимание, екзекутивни функции и памет след една година.

Хомоцистеинът е тиол-съдържаща аминокиселина, образувана при метаболизма на метионина и превръщането му в цистеин, която циркулира в плазмата в три форми – свободна форма (1%), хомоцистеин или цистеин-хомоцистеин дисулфид (20-30%) и свързана с плазмените протеини (70-80%). Трите форми общо формират тоталния плазмен хомоцистеин. Хиперхомоцистеинемията може да е резултат от ензимен дефект (цистатинин-бетасинтаза, MTHFR, метонин-синтаза) или витаминен дефицит (вит.В6, вит.В12, фолат) в един или повече от пътищата на метаболизиране на хомоцистеина (реметиране и/или транссулфуриране). McCully (187) през 1969 год. е първият, който предполага че високото ниво на хомоцистеина може да е причина за атеросклероза. Оттогава множество проучвания изследват връзката на хиперхомоцистеинемията с атеросклеротични съдови заболявания, включително исхемичен инсулт.

Установено е, че повишените нива на хомоцистеин са свързани с мозъчна атрофия и лезии в бялото вещество (71). Отключващ фактор за хомоцистеин-медираното съдово увреждане е ендотелното поражение чрез директна токсичност и апоптоза, като ендотелната дисфункция води до нарушена ендотелно-зависима вазодилатация в съчетание с проинфламаторен и проатеросклеротичен ендотелен фенотип. Установено е, че високите нива на хомоцистеин са отговорни за повишената възбудимост на глутамат-зависимата част на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите, като това е потенциален механизъм на хомоцистеин-индуцираната когнитивна дисфункция.

Интрацелуларната концентрация на хомоцистеина е под постоянен метаболитен контрол и зависи изцяло от метаболизма на метионина. Повишеното количество от хомоцистеина активно се екскретира в екстрацелуларното пространство и това рефлектира върху плазмената концентрация. Тя е в обратна зависимост от хранителния прием на фолати, витамин В6 и витамин В12. По-високи нива се установяват при мъжете и се увеличават с възрастта.

Хомоцистеинът е проучван при отделните подтипове инсулти в европейски и азиатски популации (148). Въпреки че повечето проучвания установяват повишени нива на хомоцистеин при всички инсулти в сравнение с контроли, някои изследвания намират значими асоциации с определени подтипове, включващи болест на малките мозъчни съдове (221), поражаване на големите артерии (83) и първичен интрацеребрален кръвоизлив (172).

Все още не е съвсем ясно дали хомоцистеинът участва в патогенезата на атеросклерозата и следователно дали е рисков фактор или маркер на съществуваща съдова болест. Проучване показва, че плазмените нива на хомоцистеина не са били повишени в рамките на 24 часа от началото на инсулта, но се покачват 3 месеца по-късно (189). Други проучвания съобщават за повишени нива при пациенти с остър инсулт в първите 24 часа и се задържат така при повторното им изследване 15 месеца по-късно.

Няколко проучвания показват, че високото плазмено ниво на хомоцистеина е в пряка връзка с атеросклерозата на големите съдове (83, 264); докато други смятат, че липсва такава зависимост (83, 93, 318). Такова несъответствие се открива при развили се кардиоемболични инсулти. Някои изследователи съобщават за ясна зависимост между умерената хиперхомоцистеинемия и развитие на инсулт при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (60, 101), докато други не откриват такава връзка. Тези противоречиви съобщения вероятно са свързани с използването на различни класификации на инсултите, специфични изключващи критерии или на

селекцията на контролите. Посочва се, че повишените плазмени нива на хомоцистеина могат да корелират с увеличени стойности на холестерол, липопротеин А и по-ниски нива на HDL-холестерол (58, 77). Отделни проучвания намират, че асоциацията между хомоцистеин и исхемичен инсулт е допълнително свързана с начина на живот и съдовите рискови фактори, включващи повишено артериално налягане, тютюнопушене, възраст, пол, захарен диабет, повишен холестерол, намалена физическа активност (172, 177, 205, 225, 239). Според други изследвания повишените нива на хомоцистеина са потенциален изменяем рисков фактор за инсулт, независим от ефекта на останалите (83, 211, 222).

Скорошен метаанализ, включващ 13 проспективни и ретроспективни проучвания при преживели инсулт, показва, че ниските плазмени нива на хомоцистеин се асоциират с 19% по-нисък риск от инсулт (61).

Проучвания с контролирани болнични групи пациенти предполагат, че повишените плазмени нива на хомоцистеина са свързани специално с подкорови съдови заболявания и болести на бялото мозъчно вещество. Зависимост между лезиите на бялото мозъчно вещество и хомоцистеин се открива и при пациенти с болест на Алцхаймер, както и при изследвани недементни индивиди (135, 311). В Cardiovascular Health Study се посочва, че има линейна зависимост между нивото на хомоцистеина и магнитно-резонансните констелации, съчетаващи инфаркти и изразени промени в бялото мозъчно вещество (178). Въздействието на хомоцистеина може да се проявява чрез ендотелна дисфункция, като включването на ендотелните маркери: вътреклетъчна адхезионна молекула (ICAM 1) и тромбомодулин, показва зависимост между хомоцистеина и подкоровата съдова болест (126).

Проучването Rotterdam Scan Study установява значима връзка между плазмените нива на хомоцистеина и нови „тихи“ мозъчни инфаркти при проследяване средно от 3,4 години (300).

Хомоцистеинът е свързан с когнитивния упадък, но не са ясни факторите, обуславящи тази зависимост. При проспективно проследяване на болнични пациенти, не е установена самостоятелната роля на плазмените нива на хомоцистеина за постинсултния когнитивен спад (252). Проучване открива повишени нива на хомоцистеин при пациенти със съдова деменция, но също така и при пациенти, преживели инсулт без деменция, и пациенти с болест на Алцхаймер (187). Много други изследвания предполагат, че хиперхомоцистеинемията може да е независим рисков фактор за болест на Алцхаймер (195). Високите нива на хомоцистеина са свързани с по-лошо представяне на когнитивните тестове независимо от структурните промени при магнитно-резонансно изследване (206). Въпреки това някои проучвания

показват, че нивото на хомоцистеина не се асоциира значимо с когнитивен упадък или с промени в когнитивните функции една година по-късно при пациенти след преживян инсулт (250). The Sydney Stroke Study обаче съобщава за корелация между хомоцистеина и когнитивните нарушения в рамките на три до шест месеца след инсулт (252).

В нашето изследване пациентите с високи нива на хомоцистеин имат значимо по-лоши резултати на тестовете, оценяващи епизодичната памет, вниманието, екзекутивните функции и когнитивната подвижност. Повишената плазмена концентрация на хомоцистеина, изследвана в началото, води до статистически значимо по-лоши резултати при едногодишното проследяване на пациентите в няколко когнитивни области: внимание и екзекутивни функции (ТМТ-В), а също и памет – непосредствено припомняне (Тест 10 думи–I опит) и отсрочено припомняне (Тест 10 думи). Подобна зависимост между повишения хомоцистеин и дефицит във вниманието и екзекутивните функции съобщават Sachdev и съавтори (252). Съществуват предположения, че ранното измерване на хомоцистеин може да бъде предиктор за когнитивен спад в острата фаза на инсульта и следващите 6 месеца. Не е известно как се променят нивата на хомоцистеин след съдовия инцидент и съответно неговото влияние в следващите периоди. В едно проучване в острата фаза нивата на хомоцистеин са сходни с тези на контролите, въпреки че показват леко увеличение през периода на лечение (189). Противоположни резултати се посочват в проучването Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP): измерените средни стойности на хомоцистеин от 11,3 $\mu\text{mol/L}$ през първия ден показват значимо нарастване до 13,3 $\mu\text{mol/L}$ на 10-14 ден (136). Тези контрастиращи резултати биха могли да се дължат на различното време на изследване на хомоцистеин, интервалите за оценка и възрастта на участниците. Едно от ограниченията в тези проучвания, включително и в нашето е, че няма предварително изследване на нивото на хомоцистеин и затова е трудно да се прецени дали настъпването на инсульта с неговото развитие и последващо възстановяване отразяват продължителното повишаване в плазмената концентрация на хомоцистеина. Въпреки че еднократното му измерване е общоприета практика, разумно е да се извършват и повторни за сравняване динамиката в концентрацията с когнитивните промени. При част от нашите пациенти с хиперхомоцистеинемия бяха направени контролни изследвания след 6 месеца, като в този период беше провеждана терапия с витамини В и фолиева киселина; но поради недостатъчния общ брой не могат да се направят заключения. Продължителното въздействие на повишените нива на хомоцистеин може би е важно при установяване на когнитивния ефект, но не

е известно доколко еднократното измерване отразява това (311). Необходими са допълнителни проучвания в тази насока.

В няколко проучвания се изтъква, че връзката между хомоцистеин и исхемичен инсулт е пряко зависима от начина на живот и съдовите рискови фактори (210) като повишено кръвно налягане, захарен диабет, хиперлипидемия, тютюнопушене, напреднала възраст, пол и намалена физическа активност (57, 172, 205, 239). Други автори посочват, че хиперхомоцистеинемията е потенциален модифицируем рисков фактор за инсулт, независим от ефекта на тютюнопушене, холестерол и артериално налягане (83, 212, 222).

Khedr и съавтори (148) установяват при значим брой (27,2%) пациенти с инсулт повишени нива на хомоцистеин, а също така асоциация с тютюнопушене и каротидна стеноза. Посочва се, че честотата на хиперхомоцистеинемия се увеличава от 5%-7% в общата популация до 42% при пациенти с инсулт, като се предполага че повишените нива са не само реакция на остро заболяване, но и рисков фактор за рецидивиращи инсулти. В тяхното изследване почти половината от пациентите със слединсултна деменция имат повишен хомоцистеин. Те имат по-нисък общ резултат при MMSE, но не се установява засягане на специфични когнитивни области. Cross-sectional анализи, лонгитудинални и няколко проучвания в общности показват, че хиперхомоцистеинемията е значимо свързана с по-лошото представяне при всички невропсихологични тестове. Prins и съавтори (232) установяват, че повишеното ниво на хомоцистеин е свързано с по-нисък резултат за психомоторната скорост, паметта и общото когнитивно функциониране при 1077 недементни възрастни. В други проучвания се съобщава, че хомоцистеинът е независим предиктор за сумарния резултат от MMSE при възрастни индивиди. Sachdev и съавтори (252) съобщават, че повишеният плазмен хомоцистеин ($>12,4 \mu\text{mol/l}$) се свързва с повишен риск за развитие на „тихи“ мозъчни инфаркти при болест на Алцхаймер. Резултатите от тези проучвания предполагат, че хомоцистеинът има съществен ефект върху когницията при пациенти с инсулти, независимо от наличието на други рискови фактори.

Хиперхомоцистеинемията свързана със слединсултно когнитивно увреждане, може да е индиректен маркер за ниски концентрации на витамин B12, B6 или фолиева киселина в резултат на недостатъчен прием или нарушен транспорт до мозъка, съответно тя би могла да се коригира с добавяне на витамини (133). Едно скорошно проучване показва корелация между ниското ниво на фолиева киселина и повишения хомоцистеин с когнитивните функции при съдова деменция и болест на Алцхаймер (160).

Мултицентрови рандомизирани проучвания за превенция на инсулт установяват, че витамини от групата В са в състояние да намалят честотата на последващи съдови инциденти при пациенти с инсулт или транзиторни исхемични атаки и деменция. Schroecksnel и съавтори (259) посочват, че приложението на антиоксиданти, витамини и противовъзпалителни медикаменти редуцират нивото на хомоцистеин и също риска от съдова деменция. Тъй като хиперхомоцистеинемията е потенциално обратим рисков фактор и може да бъде идентифициран сравнително рано, предполага се че понижаване на нивото му с прием на витамини ще доведе до намаляване честотата и прогресията на когнитивния спад след инсулт и съответно лечението се счита за рационално (148). Скорошно проучване демонстрира понижаване на хомоцистеина при терапия с витамини В и фолиева киселина, но едновременно с това не показва подобрене в когницията при проследяване над 2 години на здрави възрастни индивиди (188). Изследването Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) също не потвърди ефикасността от комбинирана витаминотерапия с високи дози фолиева киселина, пиридоксин (витамин В6) и кобаламин (витамин В12) за превенция на рецидивиращи съдови инциденти при пациенти, преживели неинвалидизиращ инсулт въпреки умерената редукция на общия хомоцистеин след 2-годишно лечение (283). Важно е да се отговори на въпроса дали има връзка между повишените нива на хомоцистеина и слединсултното когнитивно нарушение. Очевидно при отсъствие на доказана причинно-следствена връзка, понижаващите терапии няма да имат превантивна роля за намаляване честотата на деменциите и трябва да се търсят други възможни механизми. Според Gorelick и съавтори (112) обаче дори нивата на хомоцистеин да бъдат повлияни чрез прилагане на витамини, липсват убедителни доказателства за подобряване на когнитивните функции и съответно тяхната ефективност и полезност не е добре установена (клас IIb; ниво В).

Новите достижения и възможностите на различните невроизобразителни техники също помагат да се разкрият механизмите, чрез които съвкупността от съдовите фактори и мозъчните лезии водят до когнитивни нарушения. Невроизобразителните характеристики се включват в различните диагностични критерии за съдова деменция, като те гарантират по-голяма достоверност и сравнимост при диагностицирането. Част от тези находки могат да се използват като индикатор за прогресия на когнитивния спад и да помогнат за терапевтични въздействия.

Въпреки бързото развитие на магнитно-резонансните техники, компютърната томография остава основна важна модалност при

изследването на съдова деменция поради ниската си цена, широкото разпространение и достъпност, лесното осъществяване и интерпретация. Ограниченията и са свързани с недобрата визуализация на малките инфаркти и инфратенториалните лезии. Освен това оценяването на темпоралната област обикновено се затруднява от наслагването на костни артефакти; а коронарните срезове, които са по-информативни за медиалния темпорален дял и хипокампа, са по-трудни за осъществяване. Сега повечето от тези ограничения са преодолени при използването на мултидетекторните томографи, притежаващи висока пространствена разделителна способност. КТ обикновено е достатъчна за изключване на други причини за когнитивен упадък освен съдова деменция и деменции от невродегенеративен тип, като тумор, субарахноиден кръвоизлив или хидроцефалия.

Съществуват напълно автоматизирани методи за измерване обема на лезиите в дълбокото бяло мозъчно вещество, но те изискват изключително високо качество на сканиране и в някои случаи интервенционална намеса. Предимството им е, че осигуряват изключително точни данни за обема на лезиите. Зрителните оценъчни скали предлагат достъпна алтернатива за определяне тежестта и локализацията на тези промени. Те осигуряват бърза и сигурна информация, когато се използват от опитен изследовател. Освен това не изискват последваща сложна обработка на изображението и са приложими при сканиране с по-ниска резолюция. Ето защо те са широко разпространени и се използват в клиничната практика. Оказва се, че данните от двата вида измерване са сравними като дори предимство имат по-опростените визуални рейтингови скали.

На всички наши пациенти е проведена компютърна томография на глава. Изследвани и оценявани са налични изменения в дълбокото бяло мозъчно вещество и хипокампална атрофия (ХА). За оценка на хипокампалната атрофия е използвана скалата на Scheltens и съавтори - Visual rating of medial temporal lobe atrophy (255). Степента на хипокампалната атрофия е оценявана от 0 до 4 точки.

За перивентрикуларните промени и дълбоките лезии в бялото вещество е използвана скалата на Scheltens - Visual rating of white matter changes on magnetic resonance imaging (254, 306). Отчетени са разделно перивентрикуларните лезии (ПВЛ) и промените в дълбокото бяло мозъчно вещество. Wattjes и съавтори (307) описват отлична съгласуваност на резултатите между КАТ и МРТ на глава за тези скали. Те посочват и че значима част от тези съответствия са потвърдени с хистопатологичен анализ. Също така посочват доказателства, че резултатите от визуалните аналогови

скали са сравними с комплексните цифрови измервания на промените в бялото мозъчно вещество и са свързани с клиничния изход.

Нашите резултати относно лезиите в базалните ганглии разделени на: нуклеус каудатус, путамен, глобус палидус, таламус и вътрешната капсула, показват значимо въздействие върху езиковото представяне (субтест от MMSE) и вниманието/екзекутивните функции (TMT-B). КТ изследване проведено още в началото на съдовия инцидент, разкрива „тихи“, подкорово разположени промени, които очевидно влияят върху по-нататъшното когнитивно функциониране.

Тежестта на хипокампалната атрофия, оценена чрез 5-степенната скала (от 0 до 4) на Scheltens и съавтори статистически значимо е свързана с по-ниските резултати на 12-я месец в следните когнитивни области: общо когнитивно функциониране - MMSE, внимание и екзекутивни функции: (TMT-B) и IST и памет - субтест от MMSE и тест 10 думи-непосредствено припомняне, отсрочено припомняне и разпознаване.

В допълнение, при пациентите „в риск“ ($IST \leq 28$) невроизобразяването показва значително по-изразена хипокампадна атрофия и повече лезии в базалните ганглии.

Резултатите от нашето проучване показват, че хипокампалната атрофия оценена с визуалната скала е най-значимият маркер за развитие на деменция след една година при пациенти с прекаран исхемичен мозъчен инсулт. Едно скорошно проучване показва, че в групата пациенти след прекаран инсулт, когнитивните нарушения на тези с лакунарни лезии в путамена корелират с нарушенията в паметта, докато промените на бялото вещество и хипокампалната атрофия корелират с обща когнитивна дисфункция (179). Логично би било да приемем, че констатираното от нас редуциране на обема на сивото вещество е свързано с разликите в менталния статус, които се отчитат при изпълнение на невропсихологичните тестове. Според авторите след инсулт настъпват различни невробиологични и структурни промени в подкоровите сиви мозъчни структури, водещи до дементни прояви по типа „болест на малките съдове“ и болест на Алцхаймер.

Rasquin и съавтори (235) проследяват влиянието на изходните невроизобразителни промени върху когнитивните функции до една година след исхемичен инсулт. Според тях лезиите в бялото мозъчно вещество и териториалните инфаркти играят важна роля за съдовите когнитивни нарушения, настъпващи от 6 месеца до една година след инцидента.

Установените от нас данни показват, че пациентите с по-дискретни когнитивни дефицити имат по-малко структурни увреждания. При анализирането на резултатите може да предположи, че съществуващото

увреждане на мозъка (лезии в базалните ганглии като възможна проява на „тихи“ инфаркти и хипокампадна атрофия) става значимо по-късно, с нарастване на времето след съдовия инцидент. При голяма част от пациенти с инсулт наличните лезии или „тихи“ инфаркти прогресират във времето въпреки стандартното лечение и следователно може да се очаква когнитивен спад (300). Едно от ограниченията в нашето проучване е, че ние не сме провеждали контролни КТ на глава на шестия и 12-тия месец, за да можем да оценим евентуално прогресиращо мозъчно увреждане.

Stebbins и съавтори (270) също изследват промените в сивото мозъчно вещество при пациенти с исхемичен инсулт. Те посочват, че в групата с когнитивни нарушения е значимо намален обема на сивото вещество в таламуса. Тази редукция рефлектира върху редица когнитивни области: ориентация, внимание, работна памет, зрително-пространствени способности, език и декларативна памет. Широкият спектър на засегнатите познавателни сфери отразява мултимодалния характер на таламуса като превключващ център на множество пътища и невронни вериги. При нашето проследяване също е установена такава зависимост. Следователно тези т.нар. „клинично тихи“ промени заслужават специално внимание, тъй като таламусът играе решаваща роля в много когнитивни функции, и нашите резултати показват, че дори малки лезии в тази структура водят до значими когнитивни дефицити.

В друго проучване се посочва, че лезиите в таламуса и базалните ганглии са значим предиктор за когнитивен спад, а не промените в дълбокото бяло мозъчно вещество. Проучването SIVD program project оценява връзките между невроизобразителните промени и невропсихологичните тестове при лица с исхемична съдова деменция и болест на Алцхаймер. Получените резултати показват, че хипокампадна атрофия е предиктор за паметови нарушения, докато упадъка в екзекутивните функции е резултат от корова и хипокампадна атрофия, съответно и лакуни. Промените в дълбокото бяло мозъчно вещество се свързват с нарушения във вербалната флуидност и са предиктор за общ когнитивен спад. Основните предиктори – измененията в коровото сиво вещество и хипокампа се установяват и при двата типа патология (59).

Gemmell и съавтори откриват, че отсрочени прояви на деменция след инсулт при възрастни пациенти са асоциирани с хипокампадна атрофия. В проучването е посочено, че атрофията на медиалния темпорален дял е предиктор за когнитивен спад след 3 месеца при инсултни пациенти без предхождащи когнитивни оплаквания. Въпреки че хипокампадна атрофия е чувствителен маркер за болестта на Алцхаймер, авторите изтъкват, че има

все повече доказателства за връзката на тази атрофия с исхемичната съдова деменция. В действителност хипокампадна атрофия е наблюдавана и при други видове деменция, включително съдова деменция, като невроналната загуба е идентична при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Не е ясно дали атрофията при съдова деменция е поради съпътстваща патология от Алцхаймеров тип, или друг тип патология има същия морфологичен резултат на загуба на неврони и последваща атрофия. Хипоталамусът е силно раним при исхемия, която може да допринесе за развитието на хипокампадна атрофия при съдова деменция. В подкрепа на тази хипотеза е доказано, че съдовите рискови фактори също са свързани с атрофия на медиалния темпорален дял. Въпреки че атрофията не е една от отличителните черти на деменцията при мозъчно-съдови заболявания и не е описана в радиологичните критерии NINDS-AIREN, тя изглежда е един важен аспект. Констатираната при нашите пациенти хипокампадна атрофия е наблюдавана в редица проучвания за оценка на когнитивните функции при пациенти с исхемични субкортикални съдови заболявания и инсулт, като се предполага че тя е дори по-силен предиктор за последващ когнитивен спад от базовите съдови фактори за мозъчно-съдова болест. Нашите резултати показват, че съпътстващите морфологични промени, оценени на изходното изследване: брой лезии в базалните ганглии и тежестта на хипокампадна атрофия могат да се свържат с отсрочения когнитивен дефицит след преживян исхемичен инсулт и съответно да служат като значим предиктор за развитие на деменция. Считаме, че откриването на съдови лезии и тежестта на наличната атрофия без манифестна изява до мозъчно-съдовия инцидент могат да се използват като част от алгоритъма за ранна диагностика на съдово когнитивно нарушение при тези пациенти.

Не е установен точният механизъм, водещ до функционални нарушения при късната слединсултна деменция. При болестта на Алцхаймер е известно, че се касае за хипокампадна дегенерация, особено на CA1 невроните, като същото може да се приеме и за слединсултната деменция, защото тези неврони са изключително уязвими от исхемия и хипоперфузия, а много експериментални изследвания показват, че има значителна загуба на CA1 след исхемичен инсулт. Следователно по-изразената невродегенерация при развилите деменция инсултни пациенти може да е причина за по-тежкото когнитивно нарушение в сравнение с тези със съхранена когниция. Въпреки това, загубата на неврони не е единственият фактор, който допринася за мозъчната атрофия и функционалния спад. Предполага се, че и други механизми, освен намаленият брой CA1, участват в съдовата деменция. Обемни или атрофични изменения в невронната морфометрия могат да бъдат

съществен фактор за изразени структурни и функционални промени при деменция. Авторите изтъкват доказателства в тяхното изследване, че намаленият невронен обем или „невронна атрофия“ е свързан с когнитивно увреждане при отсрочена слединсултна деменция и при други, свързани с възрастта деменции (съдова, дегенеративни); т.е. невроналната атрофия се явява селективен признак за настъпване на деменция при преживелите инсулт. Значително намалените хипокампадни CA1 и CA2 невронни обеми се асоциират със затруднения при заучаването и запаметяването. Това може да бъде основа за терапевтични стратегии, целящи поддържане или възстановяване на функционалната морфология за предотвратяване на последващ когнитивен спад след инсулт (106). Bastos-Leite и съавтори (29) също установяват участие на хипокампадна атрофия при съдовото когнитивно нарушение. При пациентите с по-тежка хипокампадна атрофия (оценявана с използваната от нас скала на Scheltens) има зависимост с по-лошото им общо когнитивно функциониране и екзекутивните функции. Наличието на множествени лакунарни инфаркти и таламични лезии са свързани с нарушения във вербалната флуидност, а обширните промени в бялото мозъчно вещество – с нарушения в тестовите, оценяващи когнитивните функции. Голяма част от пациентите с деменция имат комбинация от дегенеративна и съдова мозъчна патология. Предполага се, че наличната хипокампадна атрофия може да се дължи на придружаваща патология от Алцхаймеров тип или да е вторичен резултат от съдова патология и исхемия. Въпреки това при наличие на невроизобразяващи критерии за смесена патология, хипокампадна атрофия може да се окаже по-добър предиктор или по-добре да корелира с дементните прояви, в сравнение с предизвиканите промени от малките съдове.

Hénon H. и съавтори (132) установяват, че пациентите с хипокампадна атрофия, които са прекарвали инсулт, имат по-висока честота на развитие на деменция в сравнение с тези без хипокампадна атрофия. Тяхното проучване не открива данни за независима връзка на хипокампадна атрофия с развитието на деменция при тези пациенти. Те посочват, че промените в бялото мозъчно вещество, съчетани с мозъчна атрофия и лакунарни инфаркти, също играят роля в патогенезата на слединсултната деменция. Firbank и съавтори (97) откриват, че хипокампадна атрофия в сравнение с лезиите в бялото вещество има по-голяма предиктивна стойност за когнитивния спад при пациенти прекарвали инсулт, което предполага по-голяма роля на Алцхаймеров тип промени, в сравнение със съдовата патология при отсрочените когнитивни нарушения след инсулта. От друга страна, скорошни проучвания показват, че съдовите рискови фактори в

средната възраст са асоциирани с по-висока честота на общата и хипокампадна атрофия. Още повече, хипокампадна атрофия присъства не само при болестта на Алцхаймер, но и при мозъчно-съдова болест и подкорова съдова деменция. Тези данни могат да обяснят когнитивен дефицит, корелиращ с хипокампадна атрофия в чист съдов процес (67, 289).

Останалите установени лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество със супратенториална и инфратенториална локализация, както и перивентрикуларните промени на направените компютърни томографии не влияят съществено върху когнитивното функциониране на пациентите след исхемичен инсулт.

Превенцията на хроничните съдови заболявания може да помогне за редуциране на засегнатите от съдова деменция. Инсултът - първи и рецидивиращ, значимо увеличава риска от клинично изявена деменция. Въпреки че проявата и отчасти може да е свързана директно с увредата и загуба на мозъчна тъкан, то също така от значение е прякото въздействие на тези фактори за настъпване на инсулт и на когнитивни нарушения. Мозъчният инсулт и предизвиканите когнитивни нарушения са резултат от кумулативното въздействие на съдовите рискови фактори. Тези нарушения са относително чести и оказват значимо влияние върху активността и функционалната независимост на пациентите. Идентификацията на лицата в риск от съдово когнитивно нарушение може да бъде надежден фактор за отсрочване или дори предотвратяване на деменция и тежките и последствия, както и за намаляване разходите за обществено здравеопазване. Това може да се реализира чрез своевременна оценка на сърдечно-съдовите и инсултни рискови фактори и адекватното им лечение и повлияване. Когнитивните функции са важен предиктор на заболяемостта и смъртността, особено при по-възрастното население, но те обичайно не се включват в клиничната практика като част от глобалния сърдечно-съдов риск и оценката на поразяване на таргетните органи.

Сега се приема, че повечето от известните рискови фактори за инсулт, също са рискови за болест на Алцхаймер и съдово когнитивно нарушение. Терапевтичните цели трябва да се насочват към още по-детайлно изследване на „мозъка в съдов риск“. Удачно е разработването на програма за по-значим напредък в тази област, която да включва:

- утвърждаване и усъвършенстване на практически когнитивни батерии за оценка на лица със съдово когнитивно нарушение и по-специално, преживелите мозъчен инсулт;
- детайлно проучване и изучаване връзката между локализацията, тежестта и степента на съдовата мозъчна увреда и развилите се

когнитивни нарушения, като успоредно с това се отчитат наличните заболявания и когнитивния резерв;

- подробно уточняване на невропсихологичните отклонения съобразно неврорадиологичните корелации;
- целенасочено изучаване на ключовите рискови фактори и съответно активното им повлияване върху превенцията на съдовата деменция.

По този начин ще може по-добре да се отговори на предизвикателствата в ежедневната клинична практика относно:

- избор на невропсихологични тестове и честотата им на приложение за диагностициране на възможно най-ранните когнитивни слединсултни нарушения;
- адекватна оценка и третиране на различните сърдечно-съдови рискови фактори.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съдовото когнитивно нарушение е предизвикателство с все по-нарастващо значение за световното обществено здравеопазване. Все още не се обръща достатъчно внимание на пациенти след инсулт с когнитивни нарушения, въпреки че те имат значителни функционални ограничения и са изложени на висок риск от развитие на деменция, която може да бъде предотвратена. Ограничени са познанията за специфичните поражения на отделните когнитивни области. Въпреки че основните корови функции (афазия, игнориране) рутинно се оценяват, дискретните когнитивни увреждания до голяма степен остават неизследвани в острата фаза на инсулта. Предполага се, че до 90% от пациентите с исхемичен инсулт имат някаква когнитивна дисфункция, установена при детайлно изследване през първите седмици, като не е съвсем ясно дали тези леки нарушения продължават след този период и каква е прогресията им.

Нашето проучване също показва, че когнитивният упадък е често срещана неблагоприятна проява след исхемичен мозъчен инсулт. Получените резултати сочат значително по-ниски нива при изследване на паметта, вниманието, екзекутивните функции и скоростта на обработка на информацията при лонгитудинално проследените пациенти, като представят специфичен модел на засягане на отделните познавателни сфери. Също така когнитивното увреждане засяга значително функционалната адаптация и ежедневно активност след преминаване на острата фаза на инсулта.

Когнитивният скрининг трябва да стане стандартен елемент в диагностичния процес, като прилагането на разширен набор от тестове може да помогне при изработване на правилен индивидуален подход за терапевтично въздействие, рехабилитация и проследяване. Според нас, базирайки се и на данните от други проучвания, MMSE скалата не е достатъчно чувствителна към когнитивните промени при високо ниво на образованието и следователно не е целесъобразно прилагането и в проспективни проучвания при такива индивиди. Нашите резултати показват, че 15-секундната версия на Isaac's Set Test може успешно да се прилага за ранна оценка и дългосрочно проследяване на когнитивните промени в целеви групи пациенти, преживели исхемичен мозъчен инсулт.

Тези данни подчертават значимостта за изясняване на рисковите фактори, свързани с развитието на съдова деменция след прекаран инсулт, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторична профилактика на съдовите заболявания и когнитивните нарушения, предизвикани от тях. Установихме, че артериалната хипертония, захарният

диабет и тютюнопушенето оказват значимо влияние върху екзекутивните функции, вниманието и вербалната епизодична памет, съответно те са предиктори за когнитивен спад след исхемичен мозъчно-съдов инцидент. Има също зависимост между нивото на хомоцистеин и когнитивното представяне, независима от наличието на други рискови фактори.

Следователно, ранното установяване на рисковите фактори, адекватното им и своевременно повлияване, съчетано с изследването на познавателните функции със скринингови кратки, лесноприложими невропсихологични тестове и последващо проследяване, може да увеличи ефективността на превенцията относно развитието и степента на тежест при изява на съдово когнитивно нарушение.

8. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

ИЗВОДИ:

1. Резултатите от това проучване показват, че до 20% от пациентите проявяват деменция в острата фаза на инсулта и при 39% от болните се установява деменция една година след острия инцидент. Нашите данни за честота на деменция след мозъчен инсулт са в рамките на съобщените по-високи стойности в литературата.
2. Артериалната хипертония, захарният диабет, тютюнопушенето и повишената концентрация на хомоцистеин са предиктори за когнитивни нарушения 12 месеца след преживян исхемичен инсулт.
3. Дефицитът във вниманието/екзекутивните функции (бързо превключване между различни когнитивни схеми и подвижността на когнитивните процеси) и вербалната епизодична и семантична памет в първите дни след инсулта е предиктор за прогресията на когнитивните нарушения при изследваните пациенти.
4. Повишената концентрация на хомоцистеин при пациенти, преживели исхемичен инсулт, е свързана със значимо по-ниско представяне при тестовете за оценка на вниманието/екзекутивните функции, скоростта на обработка на информацията и епизодичната памет.
5. Хипокампалната атрофия оценявана с визуална скала, е силен предиктор за когнитивни нарушения и при слединсултна деменция.
6. Isaac`s Set Test е кратък и надежден скринингов тест за ранна оценка и дългосрочно проследяване на когнитивните промени в целеви групи пациенти, преживели исхемичен мозъчен инсулт.
7. Isaac`s Set Test може да се прилага и в целеви групи пациенти, преживели исхемичен мозъчен инсулт за оценка на риска за степента на нарушение на ежедневните дейности на 12-я месец след инсулта.
8. Възстановяването на неврологичния дефицит на 12-тия месец след инсулта при когнитивно съхранени пациенти в острата фаза е значимо по-изразено в сравнение с пациентите с когнитивни нарушения в острата фаза на инсулта.

ПРИНОСИ:

Научно-приложни

1. Предлага се комплексно изследване на съдови, лабораторни и радиологични рискови фактори и невропсихологични показатели, подпомагащи селектиране на рискови пациенти за развитие на когнитивни нарушения след първи исхемичен мозъчен инсулт в лонгитудинално проучване.
2. За първи път в литературата се предлага Isaac`s Set Test като надежден, кратък и бърз скринингов тест за когнитивен дефицит при пациенти след исхемичен мозъчен инсулт.

Научно-теоретични

1. За първи път в България се представят оригинални данни, показващи висока честота на преход към съдова деменция до една година след прекаран първи исхемичен мозъчен инсулт.
2. Установен е комплекс от рискови фактори, невропсихологични, радиологични и лабораторни маркери, свързани със слединсултни когнитивни нарушения.
3. Очертана е спецификата и динамиката на невропсихологичните и функционалните промени, развиващи се след преживян исхемичен инсулт в проспективно проучване. Дискретни нарушения във вниманието и екзекутивните функции предхождат появата на изразен когнитивен спад при пациенти след исхемичен инсулт.
4. Пробиран е невропсихологичен скринингов тест за оценка на слединсултни когнитивни нарушения и тяхната прогресия.
5. Показано е значението на слединсултния когнитивен статус и ранната диагностика на рискови за когнитивен дефицит за хода на възстановяването в първата година след инсулта.

На базата на направените изводи ние приемаме, че поставените цели на дисертационния труд са постигнати.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Петрова Н.**, Мехрабиан Ш., Трайков Л. Ишемичен мозъчен инсулт и съдово когнитивно нарушение. Българска неврология, Том 14/ брой 1 – 02.2013; стр. 1-5
2. **Петрова Н.**, Мехрабиан Ш., Райчева М., Трайков Л. Честота на когнитивните нарушения и деменцията една година след ишемичен мозъчен инсулт при български пациенти. Медицински преглед, 50, 2014, № 2; стр. 49-53
3. **Петрова Н.**, Мехрабиан Ш., Райчева М., Трайков Л. Хомоцистеин и когнитивни нарушения след ишемичен мозъчен инсулт при български пациенти. Медицински преглед, 50, 2014, № 4; стр. 39-44
4. **Петрова Н.**, Райчева М., Мехрабиан Ш., Трайков Л. Невропсихологични изследвания и съдови рискови фактори при пациенти след ишемичен мозъчен инсулт. Научна конференция на Русенски университет „Ангел Кънчев”, 2012. Научни трудове – том 51, серия 8.3; стр. 25-29
5. **Петрова Н.** Съдово когнитивно нарушение – клинични критерии и рискови фактори. Научна конференция на Русенски университет „Ангел Кънчев”, 2012. Научни трудове – том 51, серия 8.3; стр. 30-33
6. **Петрова Н.** Когнитивни нарушения при пациенти след ишемичен мозъчен инсулт, свързани с хомоцистеин като рисков фактор. Научна конференция на Русенски университет „Ангел Кънчев”, 2013. Научни трудове – том 52, серия 8.3; стр. 56-61
7. Mehrabian S., Raycheva M., **Petrova N.**, Traykov L. Prospective follow-up study on cognitive impairment after ischemic stroke: relationship to vascular risk factors. BMC Neurology, Submitted for publication 06.2014
8. **Petrova N.** Evaluation of cognitive function and risk factors in the first 6 months after ischemic stroke. 21 European Stroke Conference, Lisboa, 2012. E-book; 392-393
9. **Petrova N.**, Raycheva M., Mehrabian S., Traykov L. A profile of cognitive decline in patients after ischemic stroke. 22 European Stroke Conference, London, 2013. E-book; 514-515

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Василева Е., Даскалов М., Тотева Н. Хомоцистеин при болни с исхемичен мозъчен инсулт. Българска Неврология. 2005, том 5, брой 5: 287-289.
2. Димитров И. Деменции и леки когнитивни нарушения. Невроепидемиологични и диагностични аспекти. Варна 2010
3. Димитров И., Делева Н., Трайков Л. Скринингови невропсихологични тестове за когнитивни нарушения и деменция. Българска Неврология 2007, том 7, брой 2: 74-76.
4. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на Болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. София 2007
5. Наука Ендокринология 2010, 2:60-61
6. Трайков Л. Ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. София, 2006.
7. Трайков Л. Деменции. В: Неврология. Шотеков, П, ред. София: Арсо, 2004, 289-292.
8. Трайков Л. Ранна диагностика при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Мозъчно-съдови заболявания. 2001, 9, 2М 9-12.
9. Трайков Л. Емоции. Настроение. В: Неврология. Миланов И, ред. София: Медицина и физкултура, 2012, 244-248.
10. Трайков Л. Деменции. В: Неврология. Миланов И., ред. София: Медицина и физкултура, 2012, 781-788.
11. Трайков Л, Бодик С, Риго А-С, Болер Ф, Смаг А. Нарушения в епизодичната памет и езекутивните функции разграничават начална съдова деменция от болест на Алцхаймер. Мозъчно-съдови заболявания. 2001, 9, 1:18-21.
12. Трайков Л, Бодик С., Болер Ф., Смаг А. Невропсихологични проучвания при съдови когнитивни нарушения. Българска Неврология 2005, том 5: 303-306.
13. Трайков Л, Райчева М, Мехрабиан Ш. Висши корови функции. В: Неврология. Миланов И, ред. София: Медицина и физкултура, 2012, 202-217.
14. Трайков, Шотеков П, Янчева С. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Българска неврология, психиатрия и неврохирургия, 2002, 1, 21-26.

15. Хаджиев Д. Рискови фактори и патофизиологични механизми при съдова деменция. *Мозъчносъдови заболявания*, 2001, 9, 28-32.
16. Хаджиев Д. Артериална хипертония, когнитивни нарушения и деменция. *Мозъчно-съдови заболявания*, 2005, 12, 24-28.
17. Янчева С, Трайков Л. Деменции. В: *Неврология*. Миланов И., Янчева С, ред. София: Медицина и физкултура, 2007, 635-644.
18. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 Oct 20;120(16):1640-1645
19. Almkvist O, Bäckman L, Basun H, Wahlund L-O. Patterns of neuropsychological performance in Alzheimer`s disease and vascular dementia. *Cortex*, 1993, 29: 661-673.
20. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, 2005, 128: 1093-1101
21. Anderson SW, Damasio H, Jones RD, Tranel D. Wisconsin Cards Sorting Test as a measure of frontal lobe damage. *Clin Exp Neuropsychol*, 1991, 13, 909-922.
22. Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, et al. Women, myocardial infarction, and dementia in the very old. *Neurology* 1990; 40: 1102-06.
23. Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, Davidson D, Schechter C, Barzilai N. Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med. Sci.* 2002 Nov; 57(11):M712-5.
24. Babikian V, Ropper AH. Binswanger`s disease: a review. *Stroke* 1987; 18: 2-12
25. Ballard C, Rowan E, Stephens S, Kalaria R, Anne Kenny RA. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke* 2003; 34; 2440-2444
26. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000; 31:1494-501
27. Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1873-8.

28. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(11):1129-1134
29. Bastos-Leite AJ, van der Flier W, van Straaten E, Staekenborg S, Scheltens Ph, Barkhof F. The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia. *Stroke*. 2007; 38:3182-3185.
30. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Durier J, et al. Prevalence of early dementia after first-ever stroke: a 24-year population-based study. *Stroke* 2011, 42, 607-612.
31. Ben Assayag E, Korczyn A, Giladi N, Goldbourt U, Sholmo Berliner A, Shenhar-Tsarfaty S, Kliper E, et al. Predictors for poststroke outcomes: the Tel Aviv Brain Acute Stroke Cohort (TABASCO) study protocol. *International Journal of Stroke*. 2012; Vol 7, 341–347
32. Berrios GE: Alzheimer's disease: a conceptual history. *Int J Geriatr Psych* 1990, 5:355-65.
33. Berrios GE, Freeman HL: Alzheimer and the dementias. London. Royal Society of Medicine Ser 1991
34. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2008 May; 9(3):204-218.
35. Bick KL: The early story of Alzheimer disease. New York: Raven Press; 1994:1-8.
36. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J.Hum.Hypertens.* 2009 Feb;23(2):86-96.
37. Boeka AG, Lokken KL. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2008 Jul; 23(4):467-474.
38. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 2008 May; 39(5):1607-1609.
39. Boller F, Dalla Barba GF, Traykov L. Neuropsychologie du vieillissement normal. In: Botez-Marquard, Boller F. (Eds.), *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*. 2005. 2nd edition. Paris, Montreal: Masson/Les Presses de l'Université de Montreal, 657-676.
40. Bour A, Rasquin S, Boreas A, et al. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol* 2010, 257:630–637.

41. Bowler J, Hachinski V: Vascular dementia. *Cerebrovascular Disease: pathophysiology, diagnosis, and management*. Science Ltd 1998, 1126-44
42. Bowler JV, Hachinski V. Progress in the genetics of cerebrovascular disease: Inherited subcortical arteriopathies. *Stroke*, 1994, 25:1696-1698
43. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment*. London: Martin Dunitz; 2002. p.9
44. Bowler JV, Steenhuis R, Hachinski V. Conceptual background of vascular cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: S30–7;
45. Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment. *British Medical Bulletin* 2007;83:291-305.
46. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003; 34: 1258–61.
47. Breteler MMB, Bots ML, Ott A et al., Risk factors for vascular disease and dementia. *Haemostasis*, 1998, 28:167-173
48. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20, 864-870.
49. Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Javier E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 Jul; 92(7):2439-2445.
50. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirsi A, Richardson S, Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res.* 2009 Jul 14; 1280:186-194.
51. Bucur B, Madden DJ. Effects of adult age and blood pressure on executive function and speed of processing. *Exp.Aging Res.* 2010 Apr; 36(2):153-168.
52. Burgess P, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia.* 1996 Apr; 34(4):263-72.
53. Carantoni M, Zuliani G, Munari MR, D'Elia K, Palmieri E, Fellin R. Alzheimer disease and vascular dementia: relationships with fasting glucose and insulin levels. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2000 May-Jun;11(3):176-180.
54. Cardebat D, Démonet JF, Puel M, Nespoulous JL, Rascol A. Langage et démences. *Démences es syndromes démentiels*. Paris, Masson. 1991.

55. Caruso C, Franceschi C, Licastro F: Genetics of neurodegenerative disorders. *N Engl J Med* 2003, 349:193-4.
56. Censori B, Manara O, Agostinis C et al., Dementia after first stroke. *Stroke*, 1996, 27:1205-1210
57. Censori B., Partziguian T., Manara O. & Poloni M. Plasma homocysteine and severe white matter disease. *Neurol.Sci.*, 2007. 28, 259-263.
58. Choy P.C., Mymin D., Zhu Q., Dakshinamurti K. 2000. Atherosclerosis risk factors: the possible role of homocysteine. *Mol.Cell.Biochem.*, 2007, 143-148.
59. Chui H. Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD). *Neurol Clin.* 2007 August ; 25(3): 717–vi.
60. Cingozbay B.Y., Yiginer O., Cebeci B.S., Kardesoglu E., Demiralp E. & Dincturk M. Role of homocysteine for thromboembolic complication in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2002. 13, 609-613.
61. Clarke R, Collins R, Lewington S, Donald A, et al. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. The Homocysteine studies collaboration. A meta-analysis. *JAMA*, October 23/30, 2002. Vol 288, № 16; 2015-2023
62. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur.Heart J.* 2003 Jun; 24(11):987-1003
63. Cserjesi R, Luminet O, Poncelet AS, Lenard L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite* 2009 Apr;52(2):535-539.
64. Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann NY Acad Sci*, 1995, 769, 1-13.
65. Cummings JL. Fronto-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873–80. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia* 1994; 5: 177–80
66. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994 Jan; 25(1):40-43.
67. DeBette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology* 2011, 77, 461-468.
68. DeCarli C. Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci* 2004; 226: 19–23

69. DeCarli C, Kaye JA, Horwitz B, et al. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1990; 40:872-83
70. Del Ser T, Barba R, Morin M, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, Vivancos J. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke* 2005; 36:2670-2675
71. Den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 2003; 126, 170–175.
72. De Reuck J, Decoo D, Marchau M, et al. Positron emission tomography in vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 1998; 154:55-61
73. Desmond DW. Vascular dementia: a construct in evolution. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8: 96–325
74. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000; 54:1124-31
75. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, et al. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study. *Stroke* 2002; 33:2254-60.
76. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, et al. Recovery of cognitive function after stroke. *Stroke* 1996; 27:1798 –1803.
77. Dhamija R.K., gaba P., Arora S., Kaintura A., Kumar M. & Bhattacharjee J. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. *J.Neurol.Sci.* 2009. 281, 64-68.
78. Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, DSM-IV, 1994
79. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N.Engl.J.Med.* 2007 May 3; 356(18):1842-1852.
80. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 775–82.
81. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K, et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 2007 Oct; 30(10):2655-2660.
82. Du Clos T.W., C.Mold, C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity, *Immunol. Res.* 30. 2004. 261-277.

83. Eikelboom J.W., Hankey G.J., Anand S.S., Lofthouse E., Staples N. & Baker R.I. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2000. 31, 1069-1075.
84. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, Seshadri S, DeCarli C, Wolf PA. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke*. 2004; 35:404–409.
85. Elias MF, Sullivan LM, Elias PK, et al. Atrial fibrillation and cognitive performance in the Framingham offspring men. *Int J Stroke Cardiovasc Dis* 2006; 15: 214–22.
86. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol.Aging* 2005 Dec; 26 Suppl. 1:11-16.
87. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 668–72.
88. Erkinjuntti T. Hachinski VC. Rethinking vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3:3–23
89. Erkinjuntti T. Types of multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 391–9
90. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci*. 2009; 24:79-85.
91. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neyural Transm, Suppl*. 2000; 59:23-30
92. Euser SM, Sattar N, Witteman JC, Bollen EL, Sijbrands EJ, Hofman A, et al. A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people: results from PROSPER and the Rotterdam Study. *Diabetes* 2010 Jul; 59(7):1601-1607
93. Evers S., Koch H.G., Grotemeyer K.H., Lange B., Deufel T. & Ringelstein E.B. Features, symptoms and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch. Neurol*. 1997. 54, 1276-1282.
94. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on

- Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16; 285(19):2486-2497.
95. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MRI signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1987; 8:421–426.
 96. Feldman H, Levy AR, Hsiung GY, Peters KR, Donald A, Black SE, Bouchard RW, Gauthier SG, Guzman DA, Hogan DB, Kertesz A, Rockwood K. A Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias (ACCORD): Study methods and baseline results. *Neuroepidemiology.* 2003; 22:265–274.
 97. Firbank MJ, Burton EJ, Barber R, et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging* 2007, 28, 1664-9.
 98. 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
 99. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebocontrolled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
 100. Forti P, Maioli F, Pisacane N, Rietti E, Montesi F, Ravaglia G. Atrial fibrillation and risk of dementia in nondemented elderly subjects with and without mild cognitive impairment. *Neurol Res* 2006; 28: 625–9.
 101. Friedman H.S. Serum homocysteine and stroke in atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2001. 134, 253-254.
 102. Gainotti G, Parlato E, Monteleone D, Carlomagno S. Verbal memory disorders in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Neuroling* 1989, 4:327-345.
 103. Gainotti G, Parlato E, Monteleone D, Carlomagno S. Neuropsychological markers of dementia on visuo-spatial tasks: a comparison between Alzheimer's type and vascular forms of dementia. *J Clin Exp Neuropsychol,* 1992, 14:239-252
 104. Gainotti G, Caltagirone C, Masullo C, Miceli G. Patterns of neuropsychological impairment in various diagnostic groups of dementia. *Aging of the brain and dementia.* New York, Raven Press. 1980, 245-250.
 105. Gao S, Jin Y, Unverzagt FW, Liang C, Hall KS, Ma F, et al. Hypertension and cognitive decline in rural elderly Chinese. *J.Am.Geriatr. Soc.* 2009 Jun;57(6):1051-1057

106. Gemmell E, Bosomworth H, Allan L, Hall R, Khundakar A, et al. Hippocampal neuronal atrophy and cognitive function in delayed poststroke and aging-related dementias. *Stroke*. 2012; 43:808-814
107. Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S, Cavazzini C, Zanetti O, Guralnik JM, et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features: prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study). *J.Am.Geriatr. Soc.* 2003 Aug; 51(8):1064-1071.
108. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao Junior C, et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997; 49:690-4
109. Goldstein FC, Ashley AV, Freedman LJ, Penix L, Lah JJ, Hanfelt J, et al. Hypertension and cognitive performance in African Americans with Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:899-901.
110. Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke*, 1997, 28:459-463.
111. Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, et al. Cranial computed tomographic observations in multi-infarct dementia. A controlled study. *Stroke* 1992; 23:804-11.
112. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep; 42(9):2672-713.
113. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 61–71.
114. Grodstein F, Chen J, Wilson RS, Manson JE, Nurses' Health Study. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care* 2001 Jun;24(6):1060-1065.
115. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008 Apr; 28(4):629-636.

116. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005 Oct 25;112(17):2735-2752
117. Grundy SM, Brewer HB, Jr, Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C, American Heart Association, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004 Jan 27;109(3):433-438
118. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr.Psychiatry* 2007 Jan-Feb; 48(1):57-61.
119. Hachinski V, Iadecola C, Petersen R, Breteler M, Nyenhuis DL, Black S, Powers W, DeCarli Ch, Merino J, Kalra R, Vinters H, Holtzman D, Rosenberg G, Wallin A, Dichgans M, Marler J, Leblanc G. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke* 2006, 37:2220-2241.
120. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia* 1994 May-Aug; 5(3-4):130-132.
121. Han C, Jo SA, Seo JA, Kim BG, Kim NH, Jo I, et al. Adiposity parameters and cognitive function in the elderly: application of "Jolly Fat" hypothesis to cognition. *Arch.Gerontol.Geriatr.* 2009 Sep-Oct; 49(2):e133-8.
122. Hankey G.J. & Eikelboom J.W. Homocysteine and vascular disease. *Lancet.* 1999. 354, 407-413.
123. Hankey G.J. & Warlow C.P. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet.* 1999. 354, 1457-1463.
124. Hansrani M, Stansby G. Homocysteine lowering interventions for peripheral arterial disease and bypass grafts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 3: CD003285.
125. Hart R.G., Benavente O., McBride R. & Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1999. 131, 492-501.
126. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004; 127: 212-9.

127. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, McClearn G, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age and aging* 2004; 33:355-361.
128. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 93–100.
129. Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. [Review]. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 240–57
130. Helkala EL, Niskanen L, Viinamaki H, Partanen J, Uusitupa M. Short-term and longterm memory in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995 May; 18(5):681-685.
131. Henderson VW, Guthrie JR, Dennerstein L. Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003 Nov; 74(11):1530-1535
132. Henon H, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia. *Cerebrovasc Dis* 2006, 22, 61–70.
133. Ho GY, Eikelboom JW, Hankey GJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients. *Stroke* 2006. 37, 456–460.
134. Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349: 151–4.
135. Hogervorst E, Mendes Ribeiro H, Molyneux A, Budge M, Smith D. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 787–93.
136. Howard VJ, Sides EG, Newman GC, Cohen SN, Howard G, Malinow MR. Changes in plasma homocyst(e)ine in the acute phase after stroke. *Stroke* 2002; 33: 473–8.
137. Hurford R, Charidimou A, Fox Z, et al. Domain-specific trends in cognitive impairment after acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 2013, 260:237-41.
138. International Classification of Diseases, ICD 10, WHO 1993
139. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35:1264-8.
140. Jaillard A, Grand S, Le Bas JF, Hommel M. Predicting Cognitive Dysfunction in Nondemented Patients Early after Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29:415–423

141. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992; 340:1179-83.
142. Johnson KC, Margolis KL, Espeland MA, Colenda CC, Fillit H, Manson JE, et al. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J.Am.Geriatr. Soc.* 2008 Aug; 56(8):1449-1458.
143. Jokinen H, Kalska H, Mantyla R, et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 28–33.
144. Jonkman EJ, De Weerd AW, Verijens NL. Quality of life after first ischemic stroke. Long term development and correlation with changes in neurological deficit, mood and cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 1998, 98, 169–175.
145. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2000 Oct; 20(10):2255-2260
146. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch.Intern.Med.* 2004 Jun 28;164(12):1327-1333.
147. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978
148. Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK, Shawky OA, Mohamed KA, Awad EM, Ahmed MA, Shehata GA, Eltahtawy MA. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009. 5, 103-116.
149. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 686–92.
150. Kilander L, Andren B, Nyman H, Lind L, Boberg M, Lithell H. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998; 29: 1816–20.
151. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998 Mar; 31(3):780-786.

152. Kittner S.J., Giles W.H., Macko R.F., Hebel J.R., Wozniak M.A., Wityk R.J., Stolley P.D., Stern B.J., Sloan M.A., Sherwin R., Price T.R., McCarter R.J., Johnson C.J., Earley C.J., Buchholz D.W. & Malinow M.R. Homocysteine and risk of cerebral infarction in a biracial population: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 1999. 30, 1554-1560.
153. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A populationbased study. *Neurology* 2001. Jun 26; 56(12):1683-1689.
154. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005; 62:1556 –1560
155. Klimkiewicz A, Dziedzic T, Slowik A, et al. Incidence of pre- and poststroke dementia: cracow stroke registry. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2002; 14:137-40.
156. Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Berger K, Ringelstein EB. How much does hypertension affect cognition?: Explained variance in cross-sectional analysis of nondemented community-dwelling individuals in the SEARCH study. *J. Neurol. Sci*. 2009 8/15;283(1-2):149-152.
157. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Sharrett AR, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Cardiovascular risk factors and cerebral atrophy in a middle-aged cohort. *Neurology* 2005 Sep 27;65(6):876-881
158. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM et al. Dementia after ischemic stroke. A population based study in Rochester Minnesota (1960-1984). *Neurology*, 1996, 9:154-159
159. Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Helkala EL, Haapala I, et al. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2007; 23(1):29-34.
160. Korczyn A. Homocysteine, Stroke, and Dementia. *Stroke* 2002, 33:2343-2344
161. Kumar A, Haroon E, Darwin C, Pham D, Ajilore O, Rodriguez G, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008 Jan; 27(1):14-19.
162. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort:findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005 Nov 22; 65(10):1597-1603.

163. Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, Tennstedt S, Talbot L, Morris JN, et al. Cognitive function in normal-weight, overweight, and obese older adults: an analysis of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006 Jan; 54(1):97-103
164. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006 Feb; 37(2):466-470.
165. Lafosse JM, Reed BR, Mungas D, Sterling SB, Wahbeh H, Jagust WJ: Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer`s disease. *Neuropsychology* 1997; 11:514-22.
166. Lamar M, Podell K, Carew TG, Cloud BS, Resh R, Kennedy C, Goldberg E, Kaplan E, Libon DJ. Perseverative behavior in Alzheimer`s disease and subcortical ischemic vascular dementia. *Neuropsychology* 1997, 11:523-34.
167. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, Cocchi A, Franceschi C, Bernabei R, et al. Association of metabolic syndrome with cognitive function: the role of sex and age. *Clin. Nutr.* 2008 Oct; 27(5):747-754.
168. Launer LJ, Hughes T, Yu B, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2010 Jun; 55(6):1352-1359.
169. Lee KS, Jang Y, Chung YK, Chung JH, Oh BH, Hong CH. Relationship between the diagnostic components of metabolic syndrome (MS) and cognition by ApoE genotype in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2009 Feb 23.
170. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 752–9
171. Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JC, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005, Oct 11; 65(7):1045-1050
172. Li Z., Sun L., Zhang H., Liao Y., Wang D., Zhao B., Zhu Z., Zhao J., Ma A., Han Y., Wang Y., Shi Y., Ye J.& Hui R.; Multicenter Case-Control Study in China (2003). Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke. A multicenter case-control study in China (2003). *Stroke.* 2003. 34, 2085-2090.

173. Libon DJ, Price CC, Davis GK, Giovannetti T. From Binswanger's disease to leukoariosis: what we have learned about subcortical vascular disease. *Clin Neuropsychol* 2004; 18: 83–100.
174. Lin JH, Lin RT, Tai CT, et al. Prediction of poststroke dementia. *Neurology* 2003; 61:343-8.
175. Lio D, Scola L, Romano GC, Candore G, Caruso C: Immunological and immunogenetic markers in sporadic Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res* 2006, 18:163-6.
176. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54: S4–S9
177. Loffredo L., Violi F., Fimognari F.L., Cangemi R., Sbrighi P.S., Sampietro F., Mazzola G., Di Lecce V.N. & D'Angelo A. The association between hyperhomocysteinemia and ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Haematologica*. 2005. 90, 1205-1211.
178. Longstreth WT Jr., Katz R, Olson J, et al. Plasma total homocysteine levels and cranial magnetic resonance imaging findings in elderly persons: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 67–72.
179. Lopes MA, Firbank MJ, Widdrington M, et al. Post-stroke dementia: The contribution of thalamus and basal ganglia changes. *International Psychogeriatrics* 2012, 24, 568-576.
180. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65: 545–51.
181. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement.Geriatr. Cogn. Disord.* 2002; 14(2):77-83.
182. Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Memin A et al. Poststroke dementia in the elderly. *Drugs Aging*, 2005, 22:483-493
183. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol* 2001, 8, 621–627.
184. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J.Hypertens.* 2007 Jun; 25(6):1105-1187

185. Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, Kessels RP, Algra A, Kappelle LJ, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006 Apr; 55(4):1106-1113.
186. Mast H, Tatemichi TK, Mohr JP: Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois. *J Neurol Sci* 1995, 132:4-10
187. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, et al. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk of stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2002; 33: 2351–6.
188. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354: 2764–72.
189. Meiklejohn DJ, Vickers MA, Dijkhuisen R, Greaves M. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke* 2001; 32: 57–62.
190. Mendelson SD. *Metabolic syndrome and psychiatric illness Recurs electronic: interactions, pathophysiology, assessment and treatment.* Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2008
191. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005 May 24; 64(10):1689-1695
192. Moller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jorgensen PE. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 491–500.
193. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Risk factors for incident dementia after stroke. Role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke* 1996; 27: 1283–9.
194. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *Jama* 1999; 282:254-60.
195. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989 Sep; 39(9):1159-65.
196. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 425–8.

197. Muldoon MF, Ryan CM, Matthews KA, Manuck SB. Serum cholesterol and intellectual performance. *Psychosom.Med.* 1997 Jul-Aug; 59(4):382-387
198. Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, et al. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology* 2002; 59:867-73
199. Munshi M, Grande L, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006 Aug; 29(8):1794-1799.
200. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and dementia. *Am. J. Hypertens.* 2010 Feb; 23(2):116-124.
201. Napoli C, Palinski W. Neurodegenerative diseases: insights into pathogenic mechanisms from atherosclerosis. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 293–302.
202. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, Ives D, Dekosky ST, Kuller LH. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53:1101–1107
203. Nilsson LG, Nilsson E. Overweight and cognition. *Scand. J. Psychol.* 2009 Dec; 50(6):660-667
204. Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, DeCarli C, Reed BR, Jagust WJ. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1688–97.
205. Ntaios G.C., Savopoulos C.G., Chatzinikolaou A.C., Kaiafa G.D. & Hatzitolios A. Vitamins and stroke: the homocysteine hypothesis still in doubt. *Neurologist.* 2008. 14, 2-4.
206. Nurk E, Refsum H, Tell GS, et al. Plasma homocysteine and memory in the elderly: the Hordaland homocysteine study. *Ann Neurol* 2005; 58: 847–57.
207. Nygard O., Refsum H., Ueland P.M. & Vollset S.E. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998. 67, 263-270.
208. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Restrictions of the Mini-Mental State Examination in acute stroke. *Arch Clin Neuropsychol* 2005, 20:623–629.
209. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* 2003; 2: 89–98
210. O'Callaghan P., Meleady R., Fitzgerald T. & Graham I.; the European COMAC group. Smoking and plasma homocysteine. *Eur. Heart. J.* 2002. 23, 1580-1586.

211. Oksala NK, Jokinen H, Melkas S, Oksala A, Pohjasvaara T, Hietanen M, Vataja R, Kaste M, Karhunen PJ, Erkinjuntti T. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2009; 80,1230-1235
212. Okubadejo N.U., Oladipo O.O., Adeyomoye A.A., Awosanya G.O.& Danesi M.A. Exploratory study of total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischemic stroke in Nigerians. *BMC Neurol.*, 2008, 8, 26.
213. Ott A, Breteler MMB, Van Harskamp F et al. The incidence and risk of dementia: The Rotterdam study. *Am J Epidemiol*, 1998a, 147:574-580
214. Oveisgharan S, Hachinski V. Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia: The Canadian Study of Health and Aging. *Arch.Neurol.* 2010 February 1;67(2):187-192.
215. Park HL, Hildreth AJ, Thomson RG, O'Connell J. Nonvalvular atrial fibrillation and cognitive function – baseline results of a longitudinal cohort study. *Age Ageing* 2005; 34: 392–5.
216. Park H, Hildreth A, Thomson R, O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Age Ageing* 2007; 36: 157–63.
217. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 2007 Sep 4;69(10):974-978.
218. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Tsubosaki E, Nakabayashi H, Shimizu K. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 2008 Jun; 79(6):719-721.
219. Pasquier F, Lebert F, Grymonprez L, Petit H. Verbal fluency in Dementia of frontal lobe and in dementia of Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 81-84.
220. Peres K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo JM, Rouch I, Dartigues JF, Barberger-Gateau P (2008) Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56, 37-44.
221. Perini F, Galloni E, Bolgan I, Bader G, Ruffini R, Arzenton E, Alba S, Azzini C, Bartolomei L, Billo G, Bortolon F, Dudine P, Garofalo PG, L'Erario R, Morra M, Parisen P, Stenta G, Toso V. Elevated plasma homocysteine in acute stroke was not associated with severity and

- outcome: stronger association with small artery disease. *Neurol Sci* 2005. 26, 310–318.
222. Perry I.J., Refsum H., Morris R.W., Ebrahim S.B., Ueland P.M. & Shaper A.G. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995. 346, 1395-1398.
 223. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002; 58: 1985–92
 224. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1989; 9: 422–5.
 225. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E., Assanelli D., Archetti S., Negrini R., Caimi L. & Padovani A. Interaction of homocysteine and conventional predisposing factors on risk of ischaemic stroke in young people: consistency in phenotype-disease analysis and genotype- disease analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006. 77, 1150-1156.
 226. Piyathilake C.J., Macaluso M., Hine R.J., Richards E.W. & Krumdieck C.L. Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B-12. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994. 60, 559-566.
 227. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia Three Months After Stroke Baseline Frequency and Effect of Different Definitions of Dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) Cohort, *Stroke*. 1997; 28:785-792
 228. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski MA et al. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*, 1998, 29:75-81
 229. Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, et al. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 2000, 31, 2952–2957.
 230. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stem Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002; 58:1175-1181.
 231. Prins N, van Dijk E, den Heijer T, et al. Cerebral small vessel disease and decline in information processing speed, executive function, and memory. *Brain* 2005; 128: 2034–41.
 232. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly, The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2002; 59:1375–1380.

233. Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Sensitivity of Four Psychometric Tests to Measure Cognitive Changes in Brain Aging-Population-based Studies. *Am J Epidemiol* 2007; 165:344–350
234. Racchi M, Uberti D, Govoni S, Memo M, Lanni C, Vasto S, Candore G, Caruso C, Romeo L, Scapagnini G: Alzheimer's disease: new diagnostic and therapeutic tools. *Immun Ageing* 2008, 13:5-7.
235. Rasquin S, Verhey F, van Oostenbrugge R, Lousberg R, Lodder J. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1562–1567.
236. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 Dec; 37(12):1595-1607
237. Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R. Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology* 2005 Apr 26; 64(8):1378-1383.
238. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch.Neurol.* 2007 Dec; 64(12):1734-1740.
239. Refsum H., Nurk E., Smith A.D., Ueland P.M., Gjesdal C.G., Bjelland I., Tverdal A., Tell G.S., Nygard O. & Vollset S.E. The Hordaland Homocysteine Study: a communitybased study of homocysteine, its determinants, and association with disease. *J. Nutr.* 2006. 136, 1731S-1740S.
240. Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexo E., Clarke R., McPartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneede J., McPartlin C. & Scott J.M. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin. Chem.* 2004. 50, 3-32.
241. Refsum H., Ueland P.M., Nygard O. & Vollset S.E. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Med.* 1998. 49, 31-62.
242. Reynolds CA, Gatz M, Prince JA, Berg S, Pedersen NL. Serum lipid levels and cognitive change in late life. *J.Am.Geriatr. Soc.* 2010 Mar; 58(3):501-509.
243. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events, *N. Engl. J. Med.* 347. 2002. 1557-1565.
244. Robbins MA, Elias MF, Elias PK, Budge MM. Blood pressure and cognitive function in an African-American and a Caucasian-American

- sample: the Maine-Syracuse Study. *Psychosom.Med.* 2005 Sep-Oct; 67(5):707-714.
245. Rockwood K, Wenzel C, Hachinski V, Hogan DB, Mac-Knight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54:447–51.
 246. Roman GC: Historical aspects: from Alzheimer to Binswanger. New York: Thieme; 1992:83-85.
 247. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426–36
 248. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Work Group. *Neurology* 1993; 43: 250–60.
 249. Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, De Sa Roriz-Filho J, et al. Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiol. Aging* 2007 Nov; 28(11):1723-1736
 250. Rowan EN, Dickinson HO, Stephens S, Ballard C, Kalaria R, Kenny RA. Homocysteine and post-stroke cognitive decline. *Age Ageing* 2007. 36, 339-343.
 251. Sabia S, Kivimaki M, Shipley MJ, Marmot MG, Singh-Manoux A. Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009 Feb; 89(2):601-607.
 252. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21 (5–6): 275–83.
 253. Saxby BK, Harrington F, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Effects of hypertension on attention, memory, and executive function in older adults. *Health Psychol.* 2003;22:587-591.
 254. Scheltens P, Barkhof F, Leys D. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci.* 1993;114:7–12.
 255. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in ‘probable’ Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:967–972.

256. Schmidt R., H.Schmidt, J.D.Curb, K.Masaki, L.R.White, L.J.Launer. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study, *Ann. Neurol.* 52. 2002. 168-174.
257. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, Freidl W, Niederkorn K, Lechner H. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol.* 1992; 49:825–827.
258. Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, et al. White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2004; 63:139-44.
259. Schroecksadel K, Frick B, Fuchs D. Immune Activation to Underlie Moderate Hyperhomocysteinemia in Stroke and Dementia. *Stroke.* 2003; 34:833–844.
260. Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Albuin C, Muniesa J, Junque C. Mental slowness and executive dysfunctions in patients with metabolic syndrome. *Neurosci. Lett.* 2009 Jun 26.
261. Segura B., Jurado M.A., Freixenet N., Falcón C., Junqué C., Arboix A. White matter changes in metabolic syndrome patients: A diffusion tensor imaging study. *Neurology* 2009. 73: 438-44.
262. Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Bargallo N, Junque C, Arboix A. White matter fractional anisotropy is related to processing speed in metabolic syndrome patients: a case-control study. *BMC Neurol.* 2010 Jul 27; 10(1):64.
263. Selnes OA, Vinters HV. Vascular cognitive impairment. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 538–47.
264. Shimizu H., Kiyohara Y., Kato I., Tanizaki Y., Ueno H., Kimura Y., Iwamoto H., Kubo M., Arima H., Ibayashi S. & Fujishima M. Plasma homocysteine concentrations and the risk of subtypes of cerebral infarction. The Hisayama study. *Cerebrovasc. Dis.* 2002. 13, 9-15.
265. Shopin L, Shenhar-Tsarfaty S, Ben Assayag E, Hallevi H, Korczyn AD, Bornstein NM, Auriel E. Cognitive assessment in proximity to acute ischemic stroke/transient ischemic attack: comparison of the montreal cognitive assessment test and mindstreams computerized cognitive assessment battery. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013. 36, 36-42.
266. Skoog I. Risk factors for dementia after stroke. Fifth Annual Advances in stroke symposium. *Proceedings Highlights.* 2000, Bermuda, 27-28

267. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007 Mar 6; 68(10):751-756.
268. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Oct; 27(10):2335-2340.
269. Starkstein SE, Sabe L, Vazquez S, Teson A, Petracca G, Chemerinski E, Di Lorenzo G, Leiguarda R: Neuropsychological, psychiatric and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer`s disease. *Stroke* 1996; 27:408-414.
270. Stebbins G, Nyenhuis D, Wang C, Cox J, Gorelick P, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*. 2008; 39:785-793.
271. Tamam B, Tasdemir N, Tamam Y. The Prevalence of Dementia Three Months after Stroke and its Risk Factors. *Turkish Journal of Psychiatry*, 2008, 19(1)
272. Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. *Stroke* 2004; 35:930-5.
273. Tatemichi TK. How acute brain failure becomes chronic. A view of the mechanisms and syndromes of dementia related to stroke. *Neurology* 1990; 40: 1652-9
274. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Sano M, Mayeux R, Andrews H. Prevalence of dementia after stroke depends on diagnostic criteria. *Neurology*. 1992; 42:413
275. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R et al., Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalised cohort. *Neurology*, 1992, 42:1185-1193
276. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns and relationship to functional abilities. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994; 57:202-207.
277. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, Hewitt JR, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort: prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke*. 1990; 21:858-866
278. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology* 1994; 44:1885-91.

279. Tatemichi TK, Sacktor N, Mayeux R. Dementia associated with cerebrovascular disease, other degenerative disease and metabolic disorders. Alzheimer disease. New York, Raven Press, 1994, 123-167.
280. Tay SY, Ampil ER, Chen CPLH, Auchus AP. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *J Neurol Sci* 2006. 250, 58–61.
281. Tham W, Auchus AP, Thong M, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci.* 2002; 203–204:49 –52.
282. Tierney MC, Black SE, Szalai JP, et al. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 2001; 58: 1654–9.
283. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 65–75.
284. Tranel D, Anderson S.W, Benton A. Development of the concept of “executive function” and its relationship to the frontal lobes. The frontal lobes. Computational modelling and neuropsychology. Amsterdam, Elsevier. 1994, 125-149.
285. Traykov L, Baudic S, Thibaudet MC, Rigaud AS, Smagghe A, Boller F. Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer`s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, 14:26-32.
286. Traykov L, Rigaud AS, Raoux N, Boller F, Forette F. Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2002, 23(1S): 41.
287. Traykov L, Boller F. Frontal lobe pathology and dementia. An appraisal of the contribution of Leonardo Bianchi. *Ital J Neuro Sci*, 1997, 18:129-134.
288. Ueland P.M., Refsum H., Beresford S.A.A. & Vollset S.E. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. 72, 324-332.
289. Van de Pol L, Gertz HJ, Scheltens P, et al. Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *Neurodegener Dis* 2011, 8, 465-469.
290. Van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RP, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim.Biophys.Acta* 2009 May; 1792(5):470-481

291. Van den Berg E, Dekker JM, Nijpels G, Kessels RP, Kappelle LJ, de Haan EH, et al. Cognitive functioning in elderly persons with type 2 diabetes and metabolic syndrome: the Hoorn study. *Dement.Geriatr.Cogn. Disord.* 2008; 26(3):261-269
292. Van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology* 2007 Sep 4; 69(10):979-985
293. Van der Zwaluw CS, Valentijn SA, Nieuwenhuis-Mark R, et al. Cognitive functioning in the acute phase poststroke: a predictor of discharge destination? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011, 20, 549-55.
294. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hanninen T, Soininen H, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 2006 Sep 12;67(5):843-847
295. Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkanen L, Helkala EL, Hanninen T, et al. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998 Mar; 21(3):398-402.
296. Van Vliet P, van de Water W, de Craen AJ, Westendorp RG. The influence of age on the association between cholesterol and cognitive function. *Exp.Gerontol.* 2009 Jan-Feb; 44 (1-2):112-122
297. Vasto S, Candore G, Listi F, Balistreri CR, Colonna-Romano G, Malavolta M, Lio D, Nuzzo D, Mocchegiani E, Di Bona D: Inflammation, genes and zinc in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2008, 58:96-105.
298. Velayudhan L, Poppe M, Archer N, Proitsi P, et al. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment. *The British Journal of Psychiatry* 2010 January 1; 196(1):36-40.
299. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 2010 Jul 13; 75(2):160-167.
300. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 392–6.
301. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Diaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2005 Oct; 7(10):598-604.
302. Victoroff JI, Mack WJ, Lyness SA, Chui HC. Multicenter clinicopathological correlation in dementia. *Am J Psychiatry* 1995, 152, 1476-1484.

303. Villardita C. Alzheimer`s disease compared with cerebrovascular dementia-neuropsychological similarities and differences. *Acta Neurol Scand*, 1993, 87(4): 299-308.
304. Virtanen J.K., Voutilainen S., Alfthan G., Korhonen M.J., Rissanen T.H., et al. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. *J. Intern. Med.* 2005. 257, 255-262.
305. Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S. *Vascular Cognitive Impairment in Clinical Practice*. Cambridge University Press. 2009
306. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Scheltens P. et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001; 32:1318-22.
307. Wattjes MP, Henneman WJ, van der Flier WM, et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology*, 2009, 253, 174-83.
308. Wersching H., T.Duning, H.Lohmann, S.Mohammadi, C.Stehling, M.Fobker, M.Conty, J.Minnerup, E.B.Ringelstein, K.Berger, M.Deppe, S.Knecht, Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function, *Neurology* 74. 2010. 1022-1029.
309. West NA, Haan MN. Body adiposity in late life and risk of dementia or cognitive impairment in a longitudinal community-based study. *J.Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009 Jan; 64(1):103-109.
310. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256, 240-246.
311. Wright CB, Paik MC, Brown TR, et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2005; 36: 1207–11.
312. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch. Neurol.* 2002 Mar; 59(3):378-384.
313. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004 Aug 24; 63(4):658-663

314. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004 Nov 10; 292(18):2237-2242
315. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch. Neurol.* 2009 Mar; 66(3):324-328
316. Yeung SE, Fischer AL, Dixon RA. Exploring effects of type 2 diabetes on cognitive functioning in older adults. *Neuropsychology* 2009 Jan; 23(1):1-9
317. Youssef M.Y., Mojiminiyi O.A. & Abdella N.A. Plasma concentrations of C-reactive protein and total homocysteine in relation to the severity and risk factors for cerebrovascular disease. *Transl. Res.* 2007. 150, 158-163.
318. Yokote H., Shiraishi A., Shintani S. & Shiigai T. Acute multiple brain infarction in large-artery atherosclerosis is associated with hyperhomocysteinemia. *Acta Neurol. Scand.* 2007. 116, 243-247.
319. Zambón D, Quintana M, Mata P, Alonso R, Benavent J, Cruz-Sánchez F, et al. Higher Incidence of Mild Cognitive Impairment in Familial Hypercholesterolemia. *Am. J. Med.* 2010 3; 123(3):267-274.
320. Zhang G. & Dai C. Gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in Chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases. *Thromb. Res.* 2001. 104, 187-195.
321. Zhang J, Muldoon MF, McKeown RE. Serum cholesterol concentrations are associated with visuomotor speed in men: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004 Aug; 80(2):291-298.
322. Zhou DH, Wang JY, Li J et al., Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke: the Chongqing stroke study. *J Neurol*, 2004, 251:421-427.