



Дисертационният труд е написан на 496 страници и включва 115 фигури и 36 таблици. Библиографският списък съдържа 724 литературни източника, от които 14 на кирилица и 710 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет на Катедрата по неврология към Медицински университет-София на 14.02.2023г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 01 юни 2023г. от 14:00ч. в Аудиторията на Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, София пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Юлия Йорданова Петрова, дмн – вътрешен член за МУ-София, Ръководител на Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София
2. Проф. д-р Евгения Василева Русчева, дмн – вътрешен член за МУ-София, Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София
3. Проф. д-р Стефка Годорова Янчева, дмн – външен член за МУ-София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София
4. Проф. д-р Иван Николаев Стайков, дм – външен член за МУ-София, Аджъбадем – Сити клиник, УМБАЛ „Токуда“
5. Доц. д-р Велина Неделчева Гергелчева, дм – външен член за МУ-София, УМБАЛ „Софиямед“

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ- София и са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на Клиника по нервни болести-УМБАЛ „Александровска“, София, бул. “Св. Георги Софийски“ №1.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

## Съдържание

|   |          |
|---|----------|
| Въведение   | стр. 4   |
| Използвани съкращения   | стр. 6   |
| Глава 1. Цел, хипотези и задачи   | стр. 8   |
| Глава 2. Методики и контингент  | стр. 11  |
| Глава 3. Резултати и обсъждане  | стр. 15  |
| 3.1 Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти  | стр. 15  |
| 3.2. Изследване на ликворни биомаркери при пациентите с БА и ФТД  | стр. 21  |
| 3.3. Клинични данни и рискови фактори при изследваните пациенти с БА и ФТД  | стр. 37  |
| 3.4. Невропсихологични изследвания при пациентите с БА и ФТД  | стр. 66  |
| 3.5. Невроизобразяващи изследвания при пациентите с БА и ФТД  | стр. 102 |
| 3.6. Представяне на клинични случаи на неврологични заболявания протичащи с деменция с данни от проведеното изследване на ликворни биомаркери | стр. 109 |
| Глава 4. Изводи и приноси   | стр. 129 |
| 4.1. Изводи   | стр. 129 |
| 4.2. Приноси  | стр. 132 |
| Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд  | стр. 133 |

## ВЪВЕДЕНИЕ

Невродегенеративните заболявания, протичащи с деменция са едни от водещите причини за инвалидизиране измежду неврологичните заболявания и се асоциират с голяма социална значимост, тъй като са свързани с хронично увреждане и нарастваща по тежест необходимост от грижа, както за пациентите, така и за техните близки.

Деменцията е състояние, което се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значимо, за да наруши ежедневните дейности на болните. Много често при заболяванията, протичащи с деменция, се наблюдават и промени в поведението, нарушения в социалното поведение и разпознаването на емоции, които с напредване на симптоматиката довеждат до прогресивна загуба на автономията на болните.

Проучванията в областта на деменциите придобиват приоритетно значение през последните години поради нарастването на продължителността на живота и застаряването на населението. Това е особено значимо в Европа и специално в нашата страна. Световната здравна организация (СЗО) съобщи през 2018г., че в света има около 50 милиона хора с деменция, като се очаква техният брой да нарастне до 82 милиона през 2030г. и 152 милиона през 2050г. [GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators].

Деменцията е втората най-голяма причина за инвалидизация на хората над 70 годишна възраст. Резултатите от проведено в България епидемиологично проучване установяват, че болестността от деменция, равняваща се на 7.2%, е съпоставима със съобщената в проучвания с подобни по възраст и раса контингенти, проведени в Европа, Америка и Австралия [Dimitrov, 2012].

Безспорна е голямата социално-икономическа и медицинска значимост на ранната и навременна диагностика, лечението и грижите за дементно болните в България, като бързо застаряваща нация. Игнорирането на проблемите свързани с деменцията представлява съществено препятствие за социалното и икономическото развитие в световен мащаб. Изключителната медико-социална значимост на това опустошаващо човешкия интелект състояние, е резултат както от високата заболяемост и прогресивната загуба на автономията на болните, така и от специфичните грижи, налагащи значими здравни, социални и финансови разходи. Три пъти повече са ангажираните с пациентите хора - близки, роднини, служители от здравните и социалните служби, в сравнение с тези при други заболявания.

Още по-голяма социално-икономическа и медицинска значимост имат групата заболявания протичащи с „деменция с ранно начало“. Болестта на Алцхаймер (БА) и Фронтотемпоралната деменция (ФТД), с начало на заболяването преди 65-годишна възраст, представляват основна група заболявания, протичащи с деменция с ранно начало. Приблизително около 3% от случаите на БА представляват БА с ранно начало, докато ФТД в млада възраст се установява при 3 до 26% от пациентите.

Диагностичните проблеми се появяват именно в началните етапи на заболяването, поради ранното начало и по-бързата прогресия, които предизвикват значително по-големи социални и емоционални последици. Друг проблем в началните стадии е трудната диференциалната диагноза между различните типове деменции поради значително припокриване на генотипа, протеотипа и фенотипа при различните варианти

на БА и ФТД. Необходим е мултидисциплинарен подход за идентифицирането чрез набор от достатъчно надеждни маркери за ранна диагностика. Детайлните невропсихологични и невроизобразяващи изследвания са есенциални за диагнозата на различни типични и атипични варианти на БА и ФТД. Допълнително, идентифицирането на сигурни биомаркери, е от изключителна важност в оптимизирането на прецизната ранна клинична диагноза и прогнозиране на прогресията и изхода за отделния човек. Огромно внимание и научни изследвания са насочени към детайлното разбиране на механизмите, както и ранната диагностика на невродегенеративните заболявания. Някои изследвания са противоречиви на моменти, докато нови диагностични методи постоянно се развиват, като все още не съществува единен доклад по въпроса.

Съществуват все повече доказателства, че редица потенциално информативни биомаркери за БА могат да подобрят точността на диагностицирането и диференциалната диагноза със сродни заболявания, особено когато се използват като група от диагностични тестове в контекста на специфични невропсихологични, невроизобразяващи и клинични изследвания. Търсенето на точни и приложими инвиво биомаркери за БА се развива динамично през последното десетилетие. Установени са три основни ликворни биомаркери за БА -  $\beta$ -амилоид ( $A\beta_{1-42}$ ), тотален тау протеин (t-tau), и фосфорилиран тау (p-tau). Тези маркери са внедрени в научни диагностични критерии за БА и имат допълнително ценно приложение при (диференциална) диагнозата на БА и сродни заболявания.

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проведе проучване на чувствителни и специфични клинични, невропсихологични, невроизобразяващи и ликворни маркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на БА и сродни заболявания при българска кохорта пациенти.

## Използвани съкращения:

ACE - Ангиотензин конвертираща ензим  
ADDA - Асоциация на болестта на Алцхаймер и свързаните с нея разстройства  
AMPA -  $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионова киселина  
ANA – Антиядрени антитела  
APA – American Psychiatric Association  
APOE4 - Аполипопротеин E4  
APP - Амилоид прекурсор протеин  
C9ORF72 - Chromosome 9 open reading frame 72  
CDR - Clinical Dementia Rating  
CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease  
CHMP2B - Хроматин-модифициращ протеин 2B  
CLU - генът на аполипопротеин J (или клъстерин)  
CNR – Сухожилни надкостни рефлекс  
DSM-V - Диагностично-статистическия ръчник на психичните разстройства, пето издание  
DTI - дифузно тензорно изобразяване  
ЕКГ - Електрокардиография  
FBI - Фронталният поведенчески въпросник  
FDG-PET  
fMRI - Функционален ядрено-магнитен резонанс  
GRN - Програнулин  
HIV – Human immunodeficiency virus  
IWG - Международна работна група  
MAPT - Свързан с микротубули протеин tau  
MMSE - Mini-Mental State Examination  
MTL - Медиален темпорален лоб  
NFT - Неврофибриларни дегенерации  
NIA - Национален институт за стареене

NINCDS - Национален институт по неврологични и комуникативни разстройства и инсулт  
NMDARs - N-метил-D-аспартатните рецептори  
NPI – Neuropsychiatry Inventory  
PET - Позитронно-емисионна томография  
PHF - Сдвоени спирални нишки  
PiB - Pittsburgh compound B  
PICALM - Фосфатидилинозитол ген на клатринов протеин  
PSEN1- пресенилин1  
PSEN2- пресенилин2  
p-tau – Фосфорилиран tau  
ROI - регион на интерес  
SD - standard deviation  
СПЕКТ - Компютърна томография с единична фотонна емисия  
TMT-A – Trial Making A  
TMT-B – Trial Making B  
TSH – Thyroid Stimulating Hormone  
t-tau - Тотален-tau  
VBM - вокселни морфометрични изследвания  
VCP - Валозин-съдържащ протеин  
VDRL- Venereal disease research laboratory test  
A $\beta$  - амилоид бета протеин  
AA - Асоциация за Алцхаймер  
АпоЕ - Аполипопротеин E  
БА - Болест на Алцхаймер  
БДН - Болест на двигателния неврон  
БКЯ - Болест на Кройцфелд-Якобс  
БП - Болест на Паркинсон  
ДНК – Дезоксирибонуклеинова киселина  
ДРН - Деменция с ранно начало  
ДТЛ - Деменция с телца на Леви  
ЕЕГ - Електроенцефалография  
ЗКА - задна кортикална атрофия  
ИТМ - Индексът на телесната маса

КБД- Кортикобазална дегенерация  
КБС- Кортикобазален синдром  
КСП- краткосрочна памет  
КТ - Компютърната томография  
ЛАС – Латерална амиотрофична склероза  
ЛКН - леко когнитивно нарушение  
Л-ППА - логопеничен вариант ППА  
МРТ – Магнитнорезонансна томография  
МСА- Мултисистемна атрофия  
НФ- ППА - нефлуентен/аграматичен вариант първична прогресивна афазия  
ООН – Организация на обединените нации

ППА - Първична прогресивна афазия  
ПСП - Прогресивната супрануклеарна парализа  
РНК – Рибонуклеинова киселина  
САЩ – Съединени американски щати  
СД - Съдова деменция  
С-ППА - Семантичен вариант първична прогресивна афазия (ППА-С)  
ФТД - Фронтотемпорална деменция  
ФТД-П - поведенческият вариант фронтотемпорална деменция  
ФТЛД - Фронтотемпоралната лобарна дегенерация  
ЦНС - Централната нервна система

## **Глава 1. ХИПОТЕЗИ, ЦЕЛ и ЗАДАЧИ:**

### **Хипотези**

**Прегледът на литературата позволи да се формират следните хипотези:**

1. Съществува припокриващ се клиничен фенотип, протеотип и генотип при различните подварианти на БА и ФТД, който затруднява диференциалната диагноза между тези заболявания.
2. Изследването на ликворните биомаркери (A $\beta$ 1-42, t-tau и p-tau) за БА подпомага диагнозата на всичките варианти на БА и диференциалната диагноза от различните подварианти на ФТД.
3. Ревизираните клинични критерии на различните варианти на БА и ФТД не са достатъчно чувствителни и специфични за диференциална диагноза между тях.
4. Изследването на ликворните биомаркери (A $\beta$ 1-42, t-tau и p-tau) за БА би променило първоначалната клинична диагноза, съобразно ревизираните клинични критерии на различните вариантите на БА и ФТД. Проучването на голяма кохорта пациенти с БА с ранно начало и ФТД, подкрепено от ликворните биомаркери, дава възможност да се определи честотата на различните им подварианти в българската кохорта. Прецизното фенотипизиране на пациентите допринася за изясняване на характеристиките на атипичните форми на заболяванията, в съчетание с различни двигателни нарушения.
5. Съществуват ясно разграничими специфични невропсихологични, ликворни и невроизобразяващи биомаркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на БА и сродни заболявания.
6. Характерът на проучването с много подробни клинични, невропсихологични и невроизобразяващи изследвания в ранните фази на заболяването, при повечето случаи би предоставил възможност за откриване на клинични, невропсихологични и невроизобразяващи предиктори за определена група пациенти, при която клиничната диагноза съществено се променя след изследването на ликворните биомаркери.
7. С помощта на невропсихологични, ликворни и невроизобразяващи маркери е възможна ранна диагностика на болест на Алцхаймер и сродни заболявания, която би помогнала за правилно разкриване на диагнозата на пациента и близките, генетично консултиране, по-добри възможности за планиране в семейството, прогнозиране и започване на терапия в по-ранен етап на заболяването, които водят до редуциране на директните и индиректните разходи на семейството и обществото.

### **Цел**

ОСНОВНАТА ЦЕЛ на дисертационния труд е проучване на чувствителни и специфични клинични, невропсихологични, невроизобразяващи и ликворни маркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на болестта на Алцхаймер и сродни заболявания при българска кохорта пациенти.

По-конкретни цели на настоящото проучване са:

1. Обобщаване на резултатите от ликворните биомаркери на български пациенти с БА и сродни заболявания, диагностицирани съобразно ревизираните критерии на съответните нозологични единици.
2. Въвеждане и валидизиране на изследване на ликворни биомаркери за диагноза на БА за рутинни клинични цели в България
3. Определяне и ревизия на честотата на различните клинични варианти на БА и ФТД в българската популация след подразделяне въз основа на ликворните биомаркери
4. Определяне и ревизия на демографските данни и рискови фактори в различните варианти на БА и ФТД след подразделяне въз основа на ликворните биомаркери
5. Описание на фенотип-протеотип корелации на различните клинични варианти на БА
6. Прецизно фенотипизиране с определяне на честотата и характеристиката на атипичните клинични форми на различните варианти на БА и ФТД, в съчетание с двигателни нарушения, след подразделяне въз основа на ликворните биомаркери.
7. Проучване на нивата на ликворните биомаркери при различните варианти на БА и ФТД
8. Прецизиране на невропсихологични и невроизобразяващи маркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на различните варианти на БА и ФТД.

### **Задачи**

**За осъществяване на целта бяха поставени следните задачи:**

1. Провеждане на теренни проучвания в цялата страна с оглед идентифициране на случаи с БА с ранно начало и ФТД
2. Подбор на кохорта от пациенти с БА и сродни заболявания - пациенти с типична и атипична БА (БА - поведенчески-дисекзекутивен вариант, БА - логопеничен вариант и БА - задна кортикална атрофия (ЗКА)), пациенти с ФТД - ФТД-поведенчески вариант (ФТД-П) и първична прогресивна афазия (ППА) (нефлуентна-ППА (НФ-ППА), семантичен вариант ППА (С-ППА) и логопеничен вариант ППА (Л-ППА)), подбор на здрави контроли, съответни по възраст, пол и образователен ценз на групите болни.
3. Провеждане на прецизни клинични изследвания, включващи физикален и неврологичен статус, снемане на анамнеза с акцент върху демографските фактори и осъществяване на лабораторни изследвания
4. Генеалогично проучване на засегнатите фамилии с оглед изясняване на типа на унаследяване.
5. Събиране на кръвни проби, както от засегнати, така и от здрави членове (там, където е възможно) на идентифицираните фамилии, създаване на биобанка и насочване за молекулярно-генетично изследване.
6. Провеждане на структурни невроизобразяващи изследвания
7. Провеждане на подробни невропсихологични и невропсихиатрични проучвания, съобразно нуждите на ревизираните диагностични критерии за количествена оценка и определяне на нарушенията в различните когнитивни сфери

(приложение на батерия от валидирани невропсихологични изследвания, използване на скали за оценка на общия когнитивен капацитет и скали за оценка на справяне с ежедневните дейности, оценка на поведенчески отклонения). Приложение на същата батерия от невропсихологични и невропсихиатрични изследвания при здравите контроли.

8. Прецизно клинично фенотипизиране на ревизираните критерии за всички подварианти на БА и ФТД, основавайки се на горепосочените изследвания.
9. Провеждане на лумбална пункция при пациенти с БА и сродни заболявания, изразили в писмен вид информирано съгласие за провеждане на манипулацията, с последващо изследване на ликвора за количествено определяне на биомаркери за БА (A $\beta$ 1-42, t-tau и p-tau).
10. Ревизия на клиничните диагнози на различните подварианти на БА и ФТД въз основа на резултатите от изследваните биомаркери.
11. Описание на невропсихологичния и невроизобразяващия профил на вариантите на БА и ФТД, след ревизия на клиничните диагнози.
12. Съпоставяне на невропсихологичните и невроизобразяващите маркери, след ревизия на клиничните диагнози, с цел установяване на ранни чувствителни маркери за диагноза и диференциална диагноза на вариантите на БА и ФТД.
13. Контрол на терапевтичния подход и симптоматичното лечение при пациентите включени в проучването, както и консултиране на пациентите и техните близки и насоки за провеждане на когнитивна рехабилитация

## Глава 2. МЕТОДИКИ и КОНТИНГЕНТ

Проучването е проведено в специализирания център по когнитивни и невродегенеративни заболявания към Клиниката по неврология на УМБАЛ „Александровска” София, България.

Пациентите са изследвани в периода март 2018г. - март 2021г. и са представители от всички региони на страната, постъпили за изследване в Клиника по нервни болести към УМБАЛ “Александровска”.

### В проучването участват общо 227 човека

1. Пациенти с БА, ФТД и други невродегенеративни заболявания (n=197).
2. Контролна група от здрави лица, при които са проведени физикален и неврологичен преглед, невропсихологични изследвания, събрана е информация за демографски данни, съпътстващи заболявания и медикаменти (n=30)

### Диагностични критерии

- Диагностични критерии за БА – според хармонизираните критерии за БА, предложени от NIA-AA работна група (2011г.)
- Критерии за ФТД (2011г.) съобразно: Диагностични и изследователски критерии за поведенчески вариант на ФТД (ФТД-П) (K. Rascovsky, et al., 2011); Критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на ППА (НФ-ППА) (Gorno-Tempini, 2011); Критерии за семантичен вариант на ППА (С-ППА) (Gorno-Tempini, 2011).
- Припокриващите се клинично и хистопатологично състояния, протичащи с двигателни нарушения, са диагностицирани според ревизираните критерии, съответно за кортикобазален синдром (КБС) [Mathew R, Bak TH, Hodges JR, 2012], прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) [Hoglinger GU et al., 2017] и латерална амиотрофична склероза (ЛАС) [Strong MJ et al., 2009].
- При всички пациенти с невродегенеративни заболявания след поставяне на първоначална клинична диагноза е проведено ликворологично изследване след предварително подписване на информирано съгласие. Получените резултати от изследването за ликворни биомаркери впоследствие са съпоставени с първоначално поставената клинична диагноза, като при част от пациентите първоначалната диагноза е променена съгласно Изследователската рамка на NIA-AA от 2018г. (Jack CR, Jr., et al., 2018).

Диагностичния процес на лицата, участващи в настоящото проучване, включва подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, невропсихологично изследване, невропсихиатрична оценка, лабораторни изследвания (включително серумни нива на фолат, вит. В12 и TSH), биохимични показатели, ЕЕГ, невроизобразяване, включващо магнитно резонансна томография (МРТ) или компютърна аксиална томография на мозъка (КАТ, при пациенти с противопоказания за провеждане на МРТ), визуални невроизобразяващи оценъчни скали, генеалогични изследвания и последваща статистическа обработка на получените резултати.

Включени са следните скали и тестови методики:

- Скринингови скали за оценка на общия когнитивен капацитет – скалите Mini-Mental State Examination (MMSE) и MoCa (Montreal Cognitive Assessment) [Nasreddine, 1996]
- Вербална епизодична памет - Word List Memory Test (WLMT) от невропсихологичната батерия CERAD
- Дългосрочната невербална памет - Rey-Osterrieth Complex Figure Test – припомняне
- Изследване на вниманието - Цифров обхват в прав ред; Trail Making Test – A (TMT-A);
- Изследване на езекутивните функции - Цифров обхват в обратен ред; Digit symbol част от Wechsler-Bellevue Intelligence scale [WBIS]; Stroop тест; Trail Making Test - B (TMT-B); Isaac's Set Test (IST) за флуентност на речта; Тестовете за изследване на вербална и семантична флуентност
- Изследване на речта и езиковите функции - BDAE на Бостонския тест за изследване и диагноза на афазииите; Boston Naming Test (BNT; Picture naming test, 60; “Пак и октопод”
- Изследване на зрително-пространствени способности и конструктивен праксис - Тест с рисуване на часовник (Clock Drawing Test, CDT); Rey-Osterrieth Complex Figure Test - копиране
- Изследване на разпознаването на емоции (социално познание) - Набор от лица за разпознаване на емоции – използван е вариант на теста на Ekman
- Скали за оценка на справянето с ежедневни дейности - Въпросник за справяне с ежедневни дейности
- Невропсихиатрична оценка - Frontal Behavior Inventory (FBI); Невропсихиатричният въпросник (NPI) и Гериатричната скала за депресия – кратка версия (Geriatric Depression Scale - GDS)

Лабораторни изследвания - Приложени са подробни лабораторни изследвания на кръв, с цел уточняване на причините за когнитивния дефицит и придружаващите медицински състояния. Проведените лабораторни изследвания включват пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити, серумни електролити и глюкоза, показатели за функционалното състояние на чернодробната и бъбречната функция, хормонално изследване на щитовидната жлеза (TSH), HIV, VDRL, серумна концентрация на витамин B12 и фолиева киселина.

Невроизобразяване - включва провеждане на магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка или компютърна аксиална томография (КАТ, при пациентите, контраиндицирани за провеждане на МРТ – наличие на поставен пейсмейкър, импланти, несъвместими с провеждането на МРТ или при пациенти с изразена клаустрофобия) и последващо приложение на визуални невроизобразяващи оценъчни скали. Визуални оценъчни скали включват:

- Петстепенна скала на Kipps/Davies за ФТД [Davies, 2009; Kipps, 2007];

- Визуална скала за атрофия на задните дялове на мозъка - в сагиталните, аксиалните и коронарните срезове, нивата на оценяване са следните 0 = няма атрофия, 1 = минимална атрофия, 2 = умерена атрофия и 3 = тежка атрофия. [Koedam, 2011];
- Тристепенна скала за отчитане на тежестта на промените на подкоровото бяло вещество съгласно скалата на Fazekas (1987) - 1 = пунктиформни хиперинтенсни фокуси; 2 = множествени хиперинтенсни фокуси, с начално конfluиране в отделни зони; 3 = значителни по площ конfluиращи хиперинтенсни зони.
- Четиристепенна (генерализирана) скала на Pasquier за глобалната кортикална атрофия [Pasquier F, 1996];
- Петстепенна скала на Scheltens за атрофия на медиален темпорален дял [Scheltens, 1992].

*Изследване на ликворни биомаркери – общ и фосфорилиран тау и бета амилоид -*

Анализът на ликворните биомаркери при пациенти с когнитивни нарушения се извършва в рамките на рутинната клинична практика в Клиника по неврология, УМБАЛ “Александровска”, като за целта пациентите изразяват предварително в писмен вид информирано съгласие за провеждане на манипулацията и изследване на ликвора за количествено определяне на нивата на А $\beta$ 1-42, p-tau и t-tau. Използвани са специализирани епруветки за целта. Ликворните проби са анализирани една по една, като са използвани търговски достъпни имуноензимни анализи (INNOTEST, Innogenetics). Тестовете са извършени според инструкциите на производителя, спазвайки специфичните преаналитични и аналитични изисквания [Lewczuk, Kornhuber, et al. 2006; Zimmermann et al. 2011; del Campo et al. 2012; Reijs et al. 2015; Lewczuk, 2018]. Анализът е проведен в изследователската лаборатория за Молекулярна генетика на Института по молекулярна биология към БАН „Акад. Р. Цонев“.

За статистическа обработка на данните са използвани следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – представени са средните аритметични стойности при оценяване на централната тенденция и стандартните отклонения при оценка на разсейването на изследваните количествени признаци.
2. Графичен анализ – за сравняване и онагледяване на статистическите данни.
3. Непараметричен тест на Шапиро-Уилк – за определяне на вида на разпределението и последващо решение за използвания тест за сравнение на две или повече променливи – параметричен/непараметричен.
4. Т-тест на Стюдънт за сравняване на средни величини между две независими извадки, при положение, че са покрити всички критерии за правомерната му употреба.
5. Непараметричен тест на Ман-Уитни за проверка на хипотези за различие между две независими извадки, когато не са изпълнени условията за употреба на Т-тест на Стюдънт.

6. Еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA) – за проверка на хипотези за различие между повече от две независими извадки, при положение, че са покрити всички критерии за правомерната му употреба. При наличие на значим ефект при ANOVA, разликите между групите се анализират post-hoc с корекция на Бонферони за множество сравнения.
7. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис – за проверка на хипотези за различие между повече от две независими извадки, когато не са изпълнени условията за употреба на еднофакторен дисперсионен анализ. При наличие на значим ефект разликите между групите се сравняват post-hoc с процедурата на Dunn с корекция на Бонферони за множество сравнения.
8. Корелационен анализ – за търсене на взаимовръзка между различни променливи (корелация на Пирсън при покриване на всички критерии за правомерната му употреба и корелация на Спирман при останалите случаи).
9. Pearsons chi-squared (Хи-квадрат тест на Пирсън) и екзактен тест на Фишър – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
10. Изчисление на Z-стойност – Z-стойността се изчислява като разлика между получената стойност за дадена променлива X и средната стойност за тази променлива M в контролната група (нормативната извадка), разделена на стандартното отклонение S на дадената променлива в контролната група:  $Z = (X - M) / S$ . По този начин стойностите на Z са нормализирани, спрямо стандартното отклонение на контролната група. Отрицателните стойности на Z означават, че дадената променлива има по-ниски стойности в сравнение с контролната група и обратно - положителните Z показват по-високи стойности на променливата, спрямо контролната група. Нулевата стойност на Z би означавала липса на разлика спрямо контролната група. Обикновено стойностите, показващи разлики по-големи от 2.5 стандартни отклонения спрямо нормативната извадка ( $Z > 2.5$  или  $Z < -2.5$ ) се считат за достатъчно големи, за да бъдат интерпретирани.

Статистическият анализ на резултатите е проведен използвайки програмите Statistica 12 и IBM SPSS 28.0. За ниво на статистическа значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано  $p < 0.05$ .

## Глава 3. РЕЗУЛТАТИ и ОБСЪЖДАНЕ

### 3.1 Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти

#### Разпределение на изследваните пациенти по групи, съобразно ревизираните клинични критерии

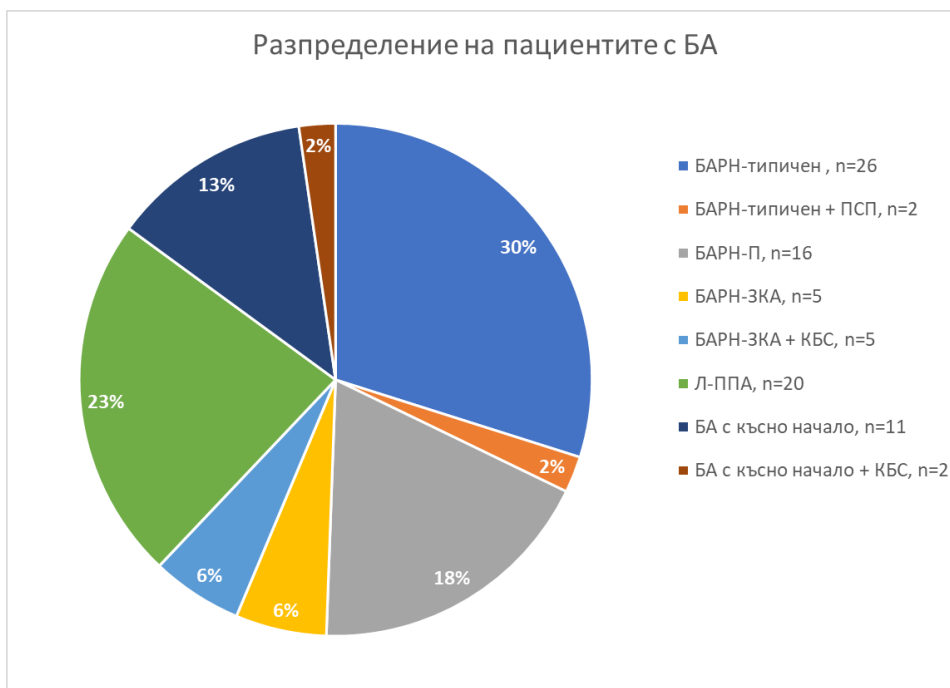


Фигура 1: Разпределение на изследваните пациенти. БА - болест на Алцхаймер; ФТД - Фронтотемпорална деменция.

#### Пациенти с клинична диагноза БА

Кохортата на пациенти с БА, участващи в проучването са общо  $n=87$ , от които  $n=74$  са с БА с ранно начало (БАРН) ( $n=28$  с ранно начало и типично протичане (БАРН-типичен) и  $n=46$  с БА с ранно начало с атипична клинична характеристика –  $n=16$  с БА с ранно начало - поведенчески-дисекзекутивен вариант (БАРН-П),  $n=10$  с БА с ранно начало - задна кортикална атрофия (БАРН-ЗКА) и  $n=20$  с логопенична-ППА (Л-ППА)), при  $n=13$  пациенти е поставена диагноза БА с късно начало.

От изследваните пациенти с поставена клинична диагноза БА при общо  $n=7$  е налично съчетание с кортикобазален синдром (КБС) – при  $n=2$  пациента с БА с късно начало и при  $n=5$  с БАРН-ЗКА. При  $n=2$  пациента с БАРН-типичен е налично съчетание с прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП).



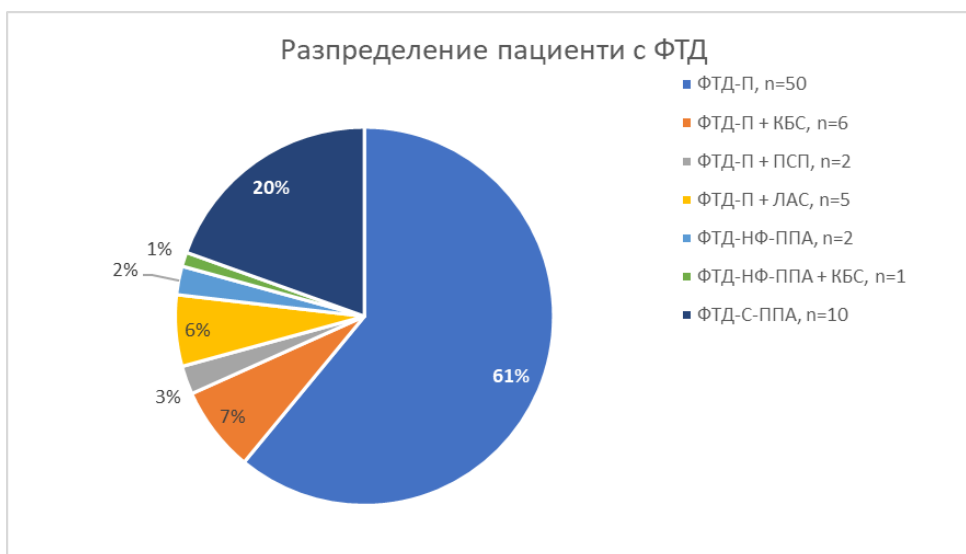
Фигура 2: Разпределение на изследваните пациенти с болест на Алцхаймер.

### Пациенти с клинична диагноза ФТД

Спектърът от ФТД нарушения се състои от общо n=91 пациенти, от които n=63 с ФТД - поведенчески вариант (ФТД-П), n=12 пациенти с ФТД - нефлуентна първична прогресивна афазия (ФТД-НФ-ППА), n=16 пациенти с ФТД - семантичен вариант на ППА (ФТД-С-ППА).

При n=7 пациента с установява съчетание с КБС, като то се установява при n=6 с ФТД-П и при n=1 с ФТД-НФ-ППА.

При n=2 пациенти с ФТД-П се установява съчетание с прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП), докато при n=5 пациенти с ФТД-П са в съчетание с латерална амиотрофична склероза (ЛАС).



Фигура 3: Разпределение на пациентите с ФТД.

## Клинична характеристика на изследваните пациенти с БА и ФТД

Клиничната характеристика на пациентите с БА е представена в следната таблица:

Таблица 1: Клинична характеристика на пациентите с БА.

| Пациенти (n=87)  | БАРН – типичен (n=28) | БАРН-П (n=16) | БАРН-ЗКА (n=10) | Л-ППА (n=20) | БА с късно начало (n=13) |
|--|-----------------------|---------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| Пол (М/Ж)  | 11/17                 | 7/9           | 3/7             | 5/15         | 6/7                      |
| Възраст на дебют   | 56,61 ± 4,26          | 57,13 ± 7,75  | 56,00 ± 3,94    | 58,85 ± 7,47 | 71,77 ± 4,76             |
| Продължителност на заболяването преди диагностициране (години) | 2,21 ± 1,32           | 2,38 ± 1,40   | 2,7 ± 1,34      | 1,80 ± 1,15  | 1,54 ± 1,13              |
| Образование (години)   | 14,07 ± 1,74          | 13,56 ± 2,78  | 13,80 ± 1,93    | 14,15 ± 2,32 | 13,69 ± 1,93             |
| MMSE   | 18,50 ± 7,32          | 18,19 ± 7,29  | 19,90 ± 4,41    | 19,60 ± 3,79 | 19,92 ± 4,59             |
| Доминантни случаи  | 2/28 (7%)             | 1/16 (6%)     | 0/10 (0%)       | 1/20 (5%)    | 3/13 (23%)               |
| Фамилни случаи   | 5/28 (18%)            | 4/16 (25%)    | 1/10 (10%)      | 4/20 (20%)   | 0/13 (0%)                |
| Случаи с неизвестна наследственост                             | 7/28 (25%)            | 1/16 (6%)     | 2/10 (20%)      | 5/20 (25%)   | 3/13 (23%)               |
| Случаи с липса на фамилна обремененост                         | 14/28 (50%)           | 10/16 (62%)   | 7/10 (70%)      | 10/20 (50%)  | 7/13 (54%)               |

Данните са представени със средно аритметични стойности ± стандартни отклонения; MMSE - Mini Mental State Examination; М – мъже; Ж - жени.

В следващата таблица са представени клиничните характеристики на пациентите с ФТД, които са изследвани:

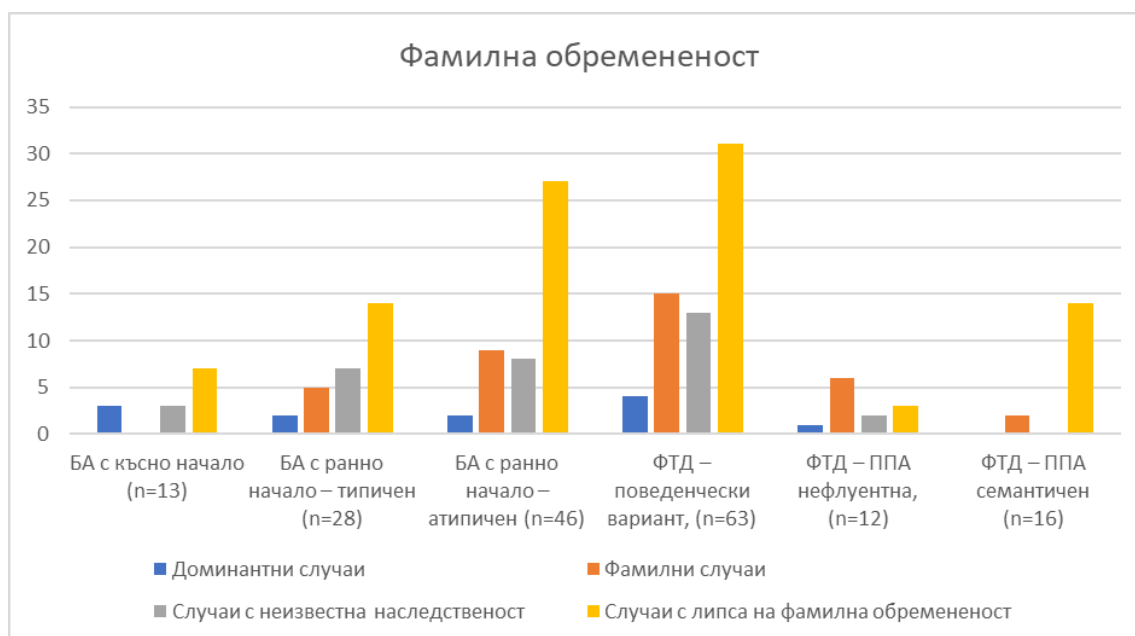
Таблица 2: Клинична характеристика на пациентите с ФТД.

| Пациенти (n=91)  | ФТД – П (n=63) | ФТД-НФ-ППА (n=12) | ФТД-С-ППА (n=16) |
|------------------|----------------|-------------------|------------------|
| Пол (М/Ж)        | 30/ 33         | 7/5               | 7/9              |
| Възраст на дебют | 56,33 ± 9,31   | 60,17 ± 5,36      | 59,94 ± 5,96     |

|  |              |              |               |
|--|--------------|--------------|---------------|
| Продължителност на заболяването преди диагностициране (години) | 2,29 ± 1,28  | 3,00 ± 1,76  | 2,32 ± 1,35   |
| Образование (години)   | 14,25 ± 2,07 | 13,33 ± 2,39 | 14,63 ± 1,89  |
| MMSE   | 21,95 ± 5,98 | 16,92 ± 8,72 | 18,06 ± 7,03  |
| Доминантни случаи  | 4/63 (6%)    | 1/12 (8%)    | 0/16 (0%)     |
| Фамилни случаи   | 15/63 (24%)  | 6/12 (50%)   | 2/16 (12.5%)  |
| Случаи с неизвестна наследственост                             | 13/63 (21%)  | 2/12 (17%)   | 0/16 (0%)     |
| Случаи с липса на фамилна обремененост                         | 31/63 (49%)  | 3/12 (25%)   | 14/16 (87.5%) |

Данните са представени със средно аритметични стойности ± стандартни отклонения; MMSE - Mini Mental State Examination; М – мъже; Ж – жени.

#### Съпоставка на фамилната обремененост при изследваните групи пациенти с БА и ФТД



Фигура 4: Разпределение на фамилната обремененост в отделните групи пациенти. Ордината – брой пациенти.

Предвид различния брой на групите, за сравнение на наследствеността са предвидени процентното съотношение на фамилната обремененост в различните групи.

За сравнение на наследствеността при различните заболявания в българската популация, съобразно клиничните критерии, представяме процентното съотношение на автозомно- доминантните случаи, в съчетание на фамилните в различните групи.

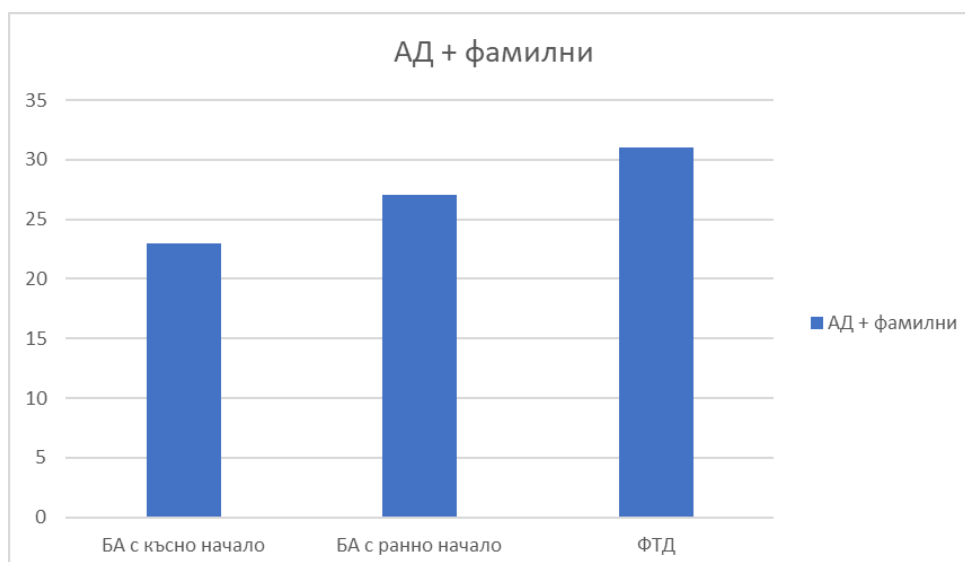
Таблица 3: Процентно разпределение на автозомно-доминантната и фамилната наследственост при пациентите с БА и ФТД.

|  | БА с късно начало | БАРН | ФТД |
|--|-------------------|------|-----|
| Автозомно-доминантни +<br>Фамилни случаи | 23%               | 27%  | 31% |

БА – болест на Алцхаймер; ФТД – Фронтотемпорална деменция.

Данните от литературата са противоречиви по отношение на наследственост в групата на вариантите на БАРН и ФТД. Дефиниците за фамилни случаи се различават в различните проучвания и се определят на различни степени, в зависимост от възрастта на дебюта на заболяването при членовете на фамилията, наличие на деменция и/или други невродегенеративни и психиатрични заболявания. Степента на фамилност се определя в различна степен на тежест като силна, средна или ниска степен. В нашето проучване, честотата на автозомно-доминантните и фамилните случаи при болните с ФТД е 31%, респективно 22% при болните с БАРН. Данните въз основа на клиничното диагностициране съвпада с данните от литературата.

Установява се висока степен на наследственост в групата на пациенти с БА с късно начало. Това най-вероятно се обяснява с подбора на пациентите за тази група. Пациентите с БА с късно начало не са подбрани като последователни пациенти. Основната част са пациенти с данни за фамилност или атипични случаи, при които е проведена лумбална пункция с цел изследване на биомаркери в ликвора.

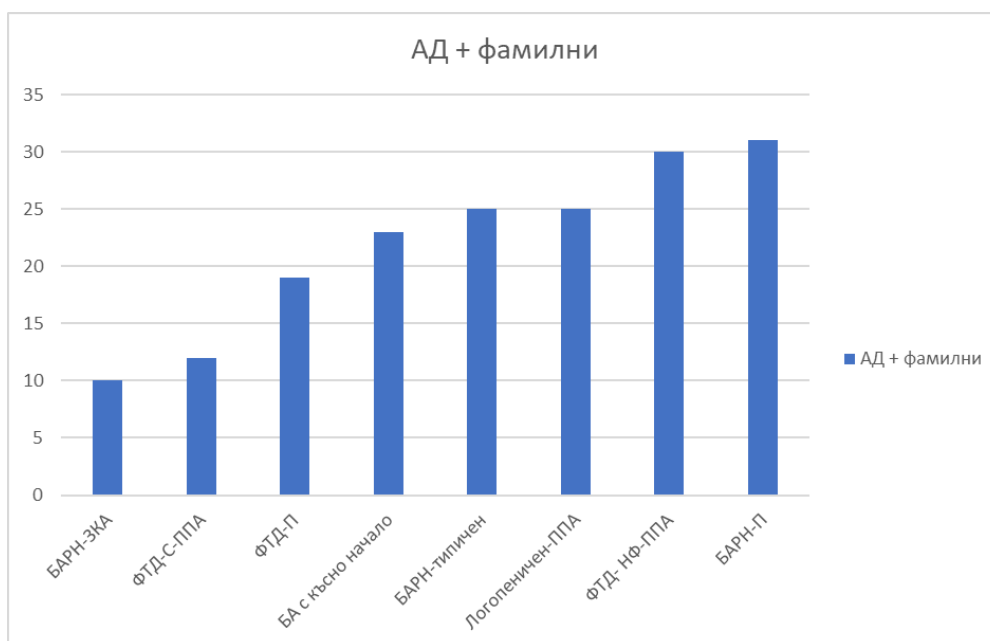


Фигура 5: Процентно разпределение на АД и фамилната наследственост в групите на БА с късно начало, БАРН и ФТД. АД – автозомно-доминантно; Ордината – брой пациенти.

Таблица 4: Разпределение на АД и фамилната наследственост в групите на отделните подгрупи на БА и ФТД.

|             | БА с късно начало | БАРН-типичен | БАРН-ЗКА | БАРН-П | Л-ППА | ФТД-П | ФТД-НФ-ППА | ФТД-С-ППА |
|-------------|-------------------|--------------|----------|--------|-------|-------|------------|-----------|
| АД+ Фамилни | 23%               | 25%          | 10%      | 31%    | 25%   | 19%   | 30%        | 12%       |

АД – автозомно-доминантно.



Фигура 6: Процентно разпределение на АД и фамилната наследственост в отделните подгрупи на БА и ФТД. АД- автозомно-доминантно;

От проведеният анализ посредством тест  $\chi^2$  за установяване на статистически значима разлика по отношение на броя пациенти с АД и фамилно унаследяване в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД не се доказва наличие на статистически значима разлика  $\chi^2 (2) = 0,989$ .

Интерес представлява сравнение на фамилните случаи в ревизираните групи, съобразно ликворните биомаркери. Тази информация има съществено значение за генетично консултиране на пациентите и техните близки.

### 3.2. Изследване на ликворни биомаркери при пациентите с БА и ФТД

Беше проведено изследване на ликворните биомаркери в подгрупите на пациенти с ФТД, n=91 (ФТД-П (n=63), ФТД-НФ-ППА (n=12) и ФТД-С-ППА (n=16)) и БА, n=87 (БА с късно начало (n=13), БАРН-типичен (n=28), БАРН-П (n=16), БАРН-ЗКА (n=10) и Л-ППА (n=20)). Поради факта, че пациентите с Л-ППА в по-голямата си част имат подлежаща патология на БА, тази група пациенти преди ликворологичното изследване ще бъде представена заедно с пациентите с БА, а след ликворологичното изследване, в зависимост от данните от ликворологичният анализ, ще бъде подразделена на Л-ППА с подлежаща патология на ФТД и БА с атипичен езиков вариант.

При всички пациенти с невродегенеративни заболявания, след поставяне на първоначална клинична диагноза, беше проведено ликворологично изследване след подписване на информирано съгласие. Получените резултати от изследването за ликворни биомаркери бяха впоследствие съпоставени с първоначално поставената клинична диагноза, като при част от пациентите първоначалната диагноза беше променена съгласно Изследователската рамка на NIA-AA от 2018г. (Jack CR, Jr., et al., 2018).

#### Ликворологичен анализ при клинично диагностицирани пациенти с БА и ФТД

Установява се, че при 36 пациента с клинично поставена диагноза БА биомаркерния профил е A+T+N+, при n=14 е A+T-N- и при n=20 пациенти е A+T-N+. При n=4 пациента биомаркерния профил е A-T+N+, при n=10 - A-T-N- и при n=3 е A-T-N+. От всички n=87 пациенти с поставена клинично диагноза БА, n=70 резултата са интерпретирани в рамките на “континуума на Алцхаймер”, n=7 са с установена несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна и n=10 са класифицирани като пациенти с нормални биомаркери за БА.



Фигура 7: Разпределение в различните A/T/N групи при пациентите с БА. Ордината – брой пациенти.

Ликворологичен анализ е проведен и в групата на пациентите с поставена клинична диагноза ФТД. При n=12 пациента е установен биомаркерен профил A+T+N+, при n=8 - A+T-N- и при n=8 - A+T-N+. Общо n=48 пациента са класифицирани с нормални биомаркери за БА (A-N-T-). При n=9 пациента е наличен профил A-T-N+ и при n=6 - A-T+N+. От всички n=91 пациенти с клинично поставена диагноза ФТД, общо n=48 са с нормални биомаркери, n=28 са интерпретирани в границите на “континуума на БА” и n=16 са с несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна.

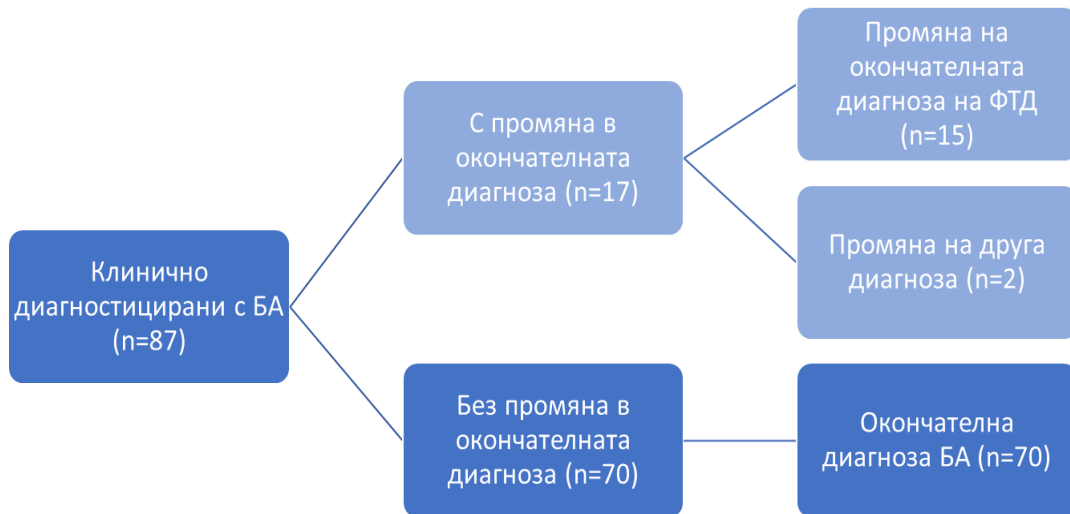


Фигура 8: Разпределение в различните A/T/N групи при пациентите с ФТД. Ордината – брой пациенти.

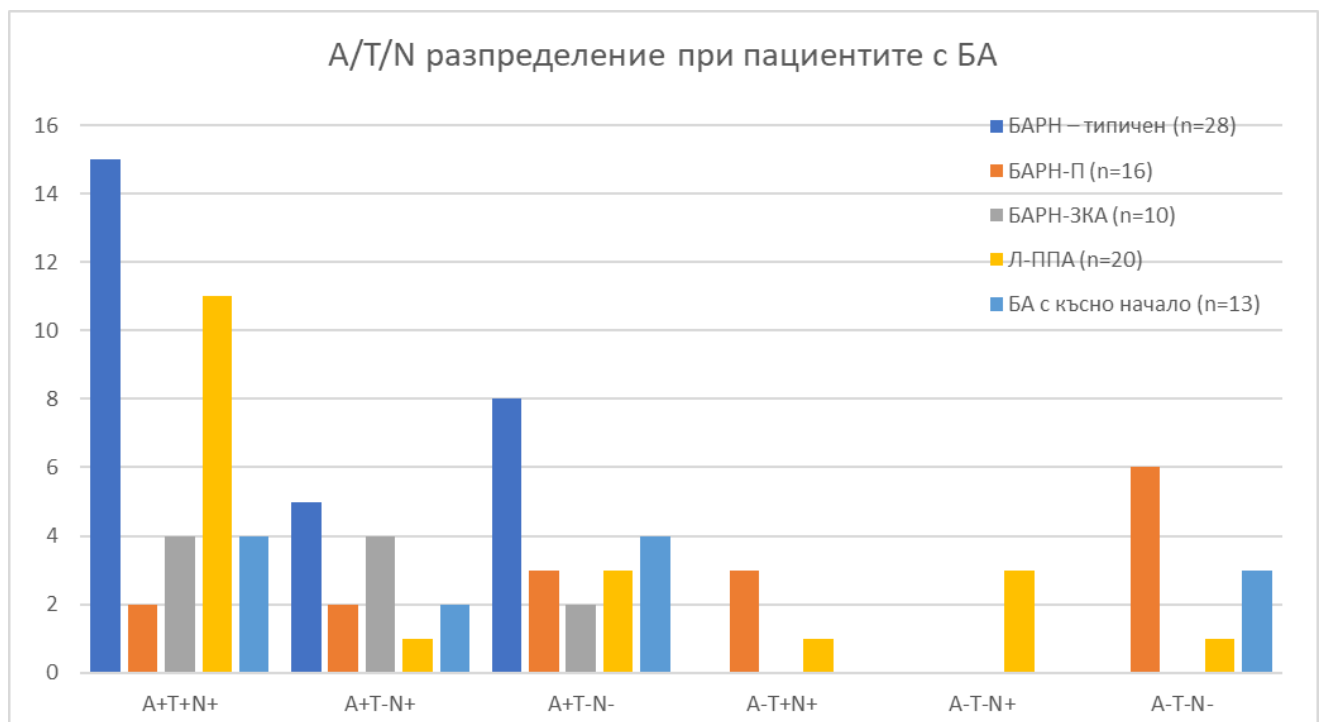
### Промяна в клиничната диагноза

Базирайки се на A/T/N биомаркерния профил съгласно изследователската рамка на NIA-AA от 2018г. [Jack CR, Jr., et al., 2018] се установява, че при 24,72% (n=44) от всички пациенти се променя клинично поставената диагноза, след провеждане на изследването на ликворните биомаркери за БА. От първоначално диагностицираните с БА пациенти (n=87) общо при 11,49% (n=10) не се установява алцхаймерова патологична промяна, което отхвърля първоначално поставената клинична диагноза. От клинично диагностицираните пациенти с ФТД при 30,77% (n=28) се установява патология от “алцхаймеровия континуум”, което налага промяна на поставената спрямо клиничните диагностични критерии диагноза.

## Промяна в клиничната диагноза при пациентите с БА

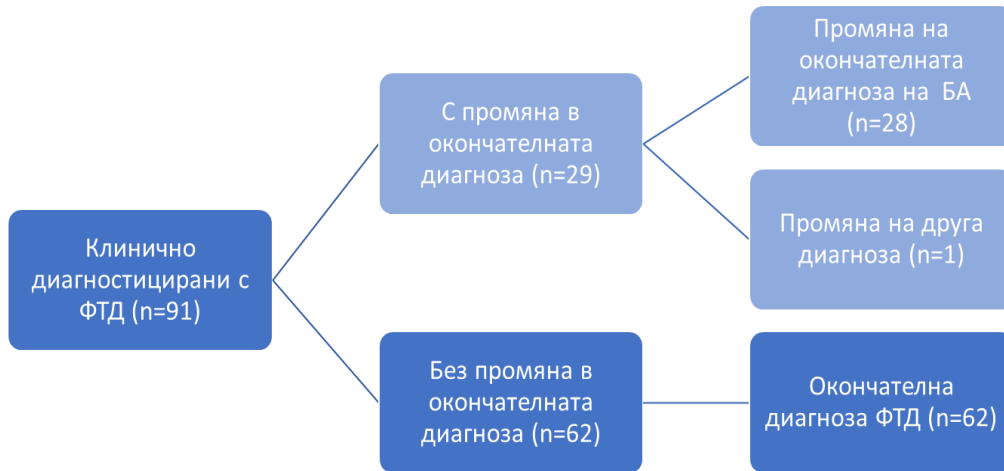


Фигура 9: Промяна на първоначалната диагноза на пациентите с БА след изследване на ликвора базирано на А/Т/Н биомаркерната рамка.

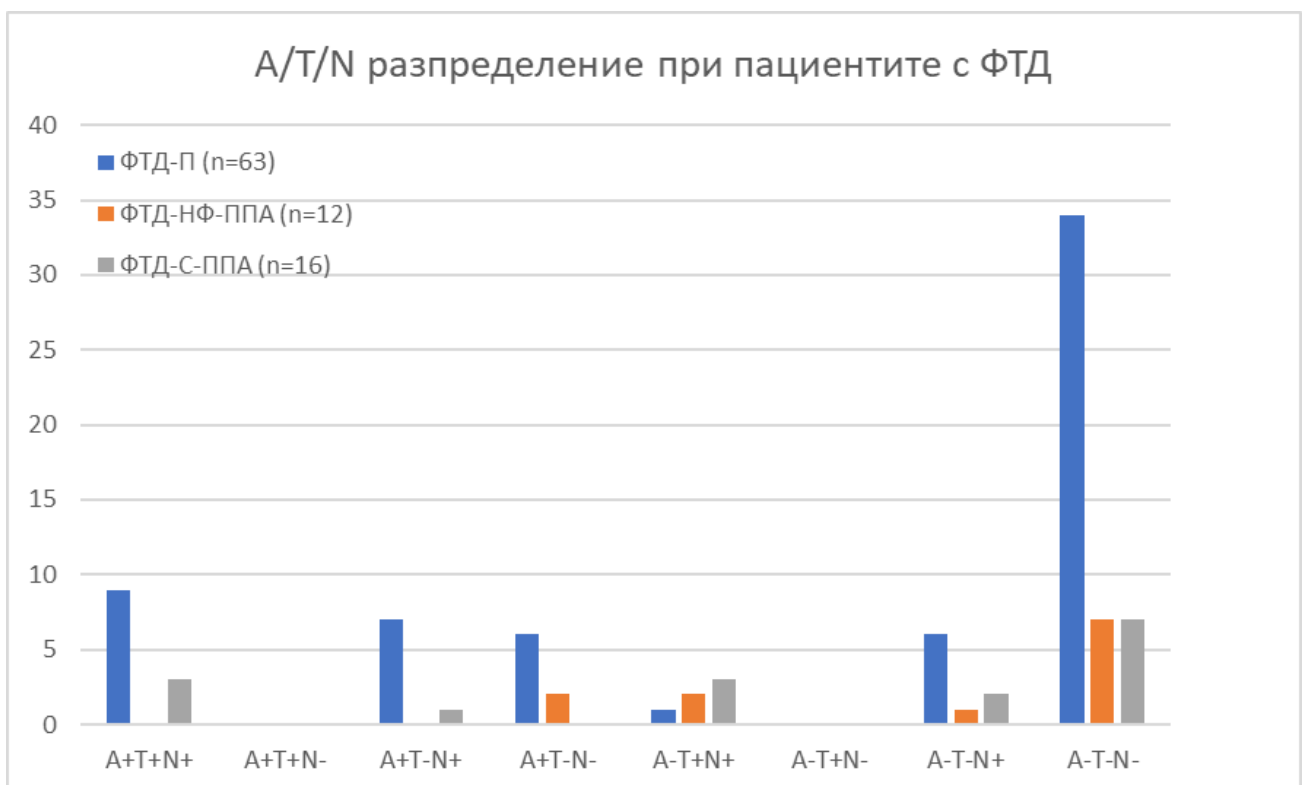


Фигура 10: Разпределение в различните А/Т/Н групи на отделните подгрупи на БА. Ордината – брой пациенти.

## Промяна в клиничната диагноза при пациентите с ФТД



Фигура 11: Промяна на първоначалната диагноза на пациентите с ФТД след изследване на ликвора базирано на А/Т/Н биомаркерната рамка.



Фигура 12: Разпределение в различните А/Т/Н групи на отделните подгрупи ФТД. Ордината – брой пациенти.

### Сравнителен анализ на нивата на t-tau, p-tau, A $\beta$ 1-42 в подгрупите пациенти с БА и ФТД

В следващата таблица е представено сравнението на ликворните биомаркери при подгрупите на пациентите с БА и ФТД

Таблица 5: Стойности на A $\beta$ 1-42, t-tau и p-tau при пациентите с БА и ФТД в отделните подгрупи.

| Диагноза          | N   | A $\beta$ 1-42      | t-tau               | p-tau             |
|-------------------|-----|---------------------|---------------------|-------------------|
|                   | 174 | Mean $\pm$ SD       | Mean $\pm$ SD       | Mean $\pm$ SD     |
| БА с късно начало | 14  | 454,57 $\pm$ 77,02  | 590,71 $\pm$ 398,48 | 75,57 $\pm$ 40,98 |
| БАРН-типичен      | 27  | 395,59 $\pm$ 96,45  | 561,48 $\pm$ 305,80 | 72,04 $\pm$ 31,37 |
| БАРН-П            | 27  | 421,85 $\pm$ 85,28  | 587,81 $\pm$ 439,64 | 66,56 $\pm$ 39,90 |
| БАРН-езиков       | 19  | 382,42 $\pm$ 74,81  | 611,68 $\pm$ 285,03 | 83,84 $\pm$ 34,45 |
| БАРН-ЗКА          | 10  | 431,00 $\pm$ 103,01 | 572,60 $\pm$ 388,32 | 78,60 $\pm$ 40,12 |
| ФТД-П             | 51  | 807,76 $\pm$ 192,46 | 305,84 $\pm$ 248,27 | 43,12 $\pm$ 23,14 |
| ФТД-НФ-ППА        | 9   | 739,00 $\pm$ 122,37 | 288,00 $\pm$ 118,89 | 40,00 $\pm$ 16,82 |
| ФТД-С-ППА         | 12  | 863,92 $\pm$ 240,39 | 411,42 $\pm$ 261,28 | 54,92 $\pm$ 21,39 |
| ФТД-Л-ППА         | 5   | 780,20 $\pm$ 154,91 | 798,00 $\pm$ 915,88 | 74,20 $\pm$ 47,22 |

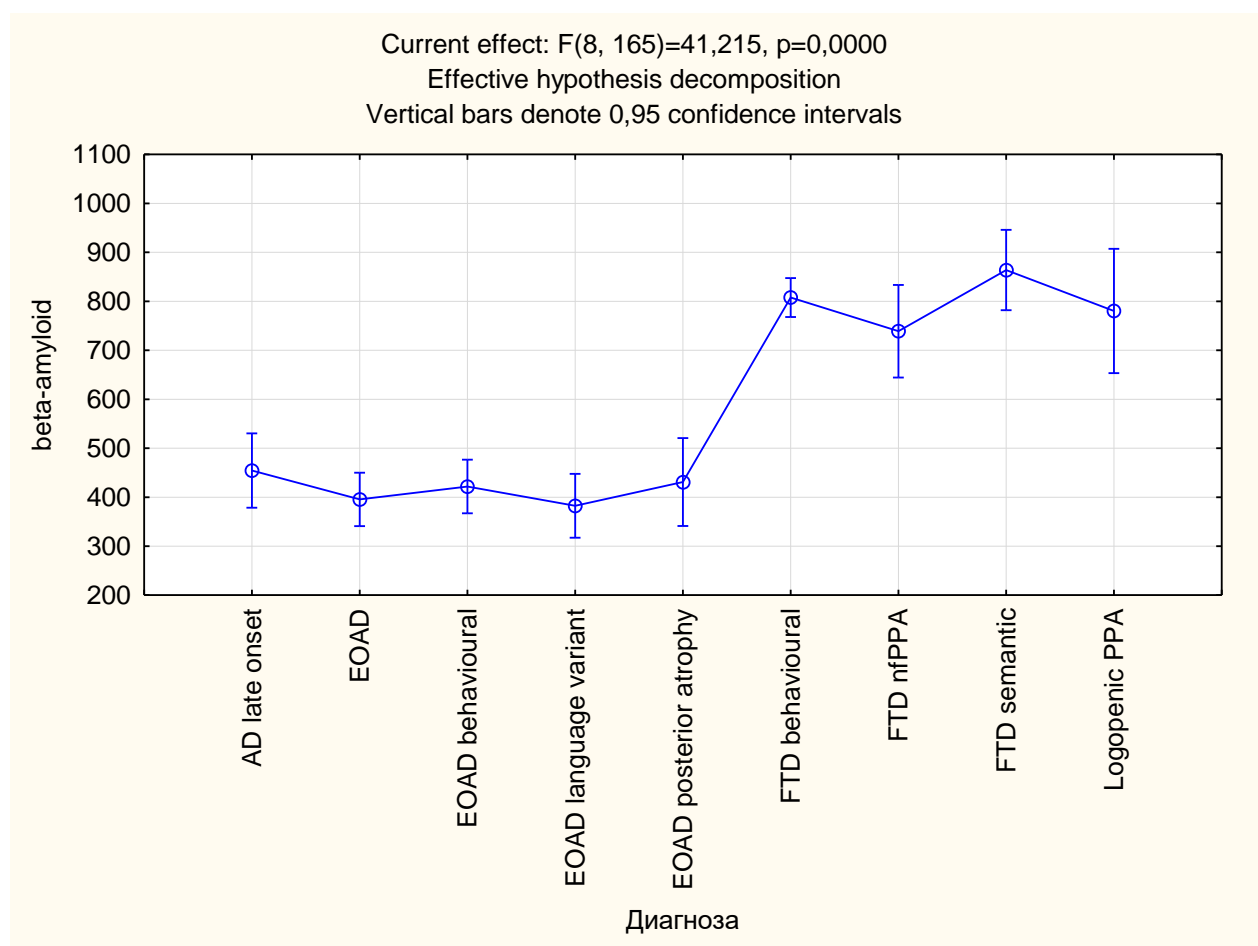
Данните са представени със средно аритметични стойности  $\pm$  стандартни отклонения;

### Сравнителен анализ на нивата на A $\beta$ 1-42 в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД

За да се определи наличието на значима разлика между стойностите на A $\beta$ 1-42 при пациентите с поставена окончателна диагноза БА и ФТД се използва теста на Крускал-Уолис, който показва наличие на статистически значима разлика между групите (Kruskal-Wallis test:  $H(8, N=175)=131,308$ ;  $p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установи наличие на статистически значима разлика между всички подгрупи на БА в сравнение с всички подгрупи на ФТД ( $p<0,001$ ), като резултатите на групите с БА показаха значимо по-високи нива на A $\beta$ 1-42 в сравнение с тези на ФТД. От проведеният анализ се установи и наличие на статистически значима разлика между групите на БА с късно начало и БАРН-езиков ( $p=0,029$ ), като стойностите на A $\beta$ 1-42 в групата на БА с късно начало (454,57 pg/ml) е значимо по-висока в сравнение с нивата при БАРН-езиков (382,42 pg/ml).

Като извод можем да изведем, че пациентите с БА имат значимо по-ниски стойности на A $\beta$ 1-42 в сравнение с пациентите с ФТД, което е очаквано предвид

приложените диагностични критерии. Установеното значимо по-ниско ниво на Аβ1-42 в групата на БАРН-езиков в сравнение с нивото установено при пациентите с БА с късно начало е интересна находка, като нивата на БАРН-езиков са най-ниски в сравнение с всички изследвани групи.



Фигура 13: Ликворни нива на Аβ1-42 при отделните подгрупи пациенти

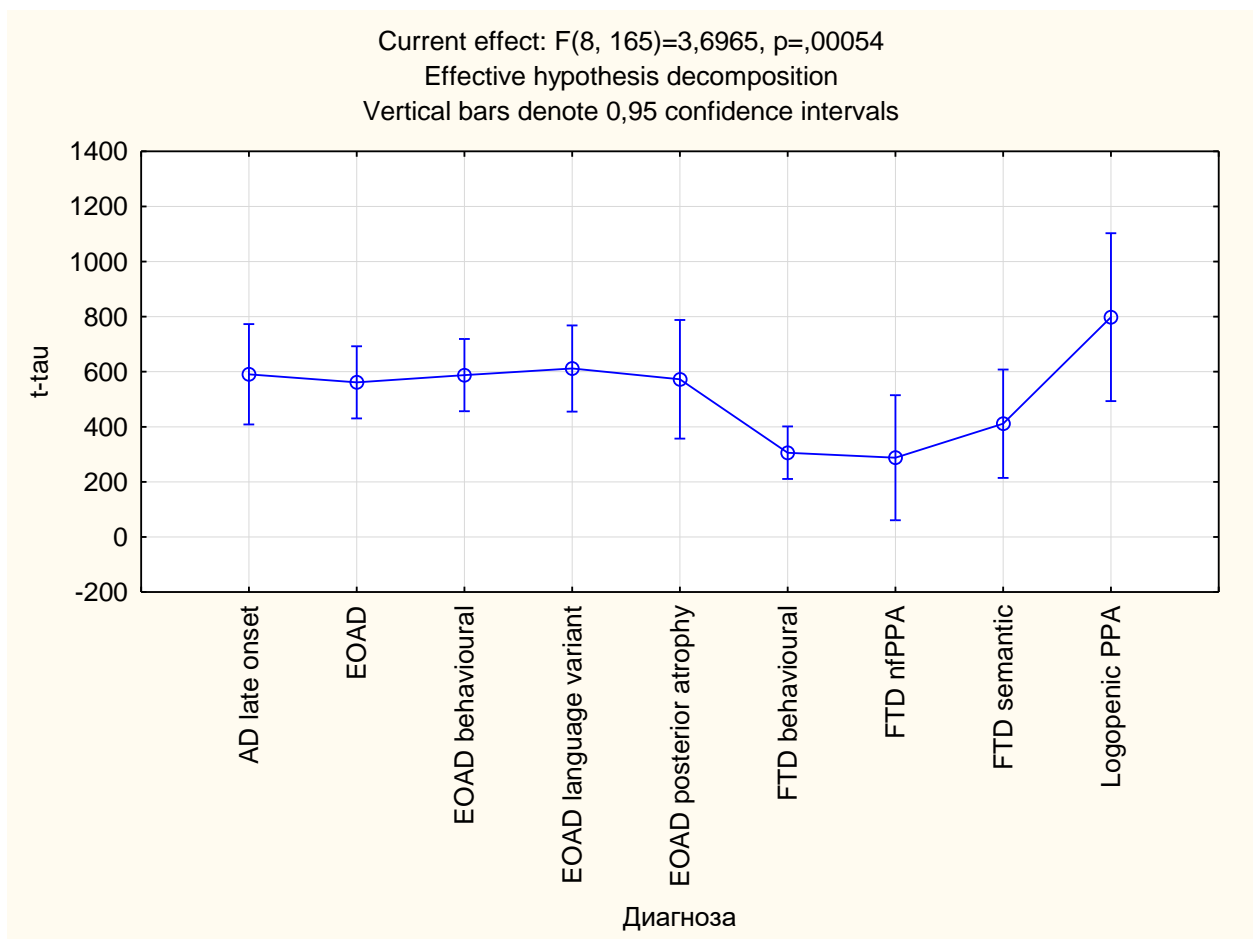
### Сравнителен анализ на нивата на t-tau в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД

За да се определи наличието на значима разлика в стойностите на t-tau при пациентите с поставена окончателна диагноза БА и ФТД се използва теста на Крускал-Уолис, който показва наличие на статистически значима разлика между групите (Kruskal-Wallis test:  $H(8, N=175)=35,128, p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установи наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и тези с БА с късно начало ( $p=0,001$ ), БАРН-типичен ( $p<0,001$ ), БАРН-П ( $p=0,001$ ), БАРН-ЗКА ( $p=0,004$ ) и БАРН-езиков ( $p<0,001$ ), като нивата на t-tau при пациентите с ФТД-П (305,84 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с нивата измерени при БА с късно начало (590,71 pg/ml), БАРН-типичен (561,48 pg/ml), БАРН-П (587,81 pg/ml), БАРН-ЗКА (572,60 pg/ml) и БАРН-езиков (382,42 pg/ml). От проведения анализ се установява и статистически значима разлика по отношение на нивата на t-tau

при ФТД-П (305,84 pg/ml) и ФТД-Л-ППА (798,00 pg/ml), като пациентите с ФТД-Л-ППА са със значимо по-високи нива на t-tau в сравнение с ФТД-П.

Освен това се установява статистически значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА и тези с БА с късно начало ( $p=0,025$ ), БАРН-типичен ( $p=0,013$ ), БАРН-П ( $p=0,045$ ) и БАРН-езиков ( $p=0,009$ ), като нивата на t-tau при пациентите с ФТД-НФ-ППА (288,00 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с тези на БА с късно начало (590,71 pg/ml), БАРН-типичен (561,48 pg/ml), БАРН-П (587,81 pg/ml) и БАРН-езиков (611,68 pg/ml).

Като извод можем да изведем, че нивата на t-tau в групите на ФТД-П и ФТД-НФ-ППА са значимо по-ниски в сравнение с пациентите с БА с късно начало и БАРН. При сравнението на нивата на t-tau в групата на пациентите с ФТД се установява, че пациентите с ФТД-Л-ППА имат значимо по-високи нива в сравнение с групата на ФТД-П и са с най-високи нива на t-tau в сравнение с всички останали групи.



Фигура 14: Ликворни нива на t-tau при отделните подгрупи пациенти

### Сравнителен анализ на нивата на p-tau в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД

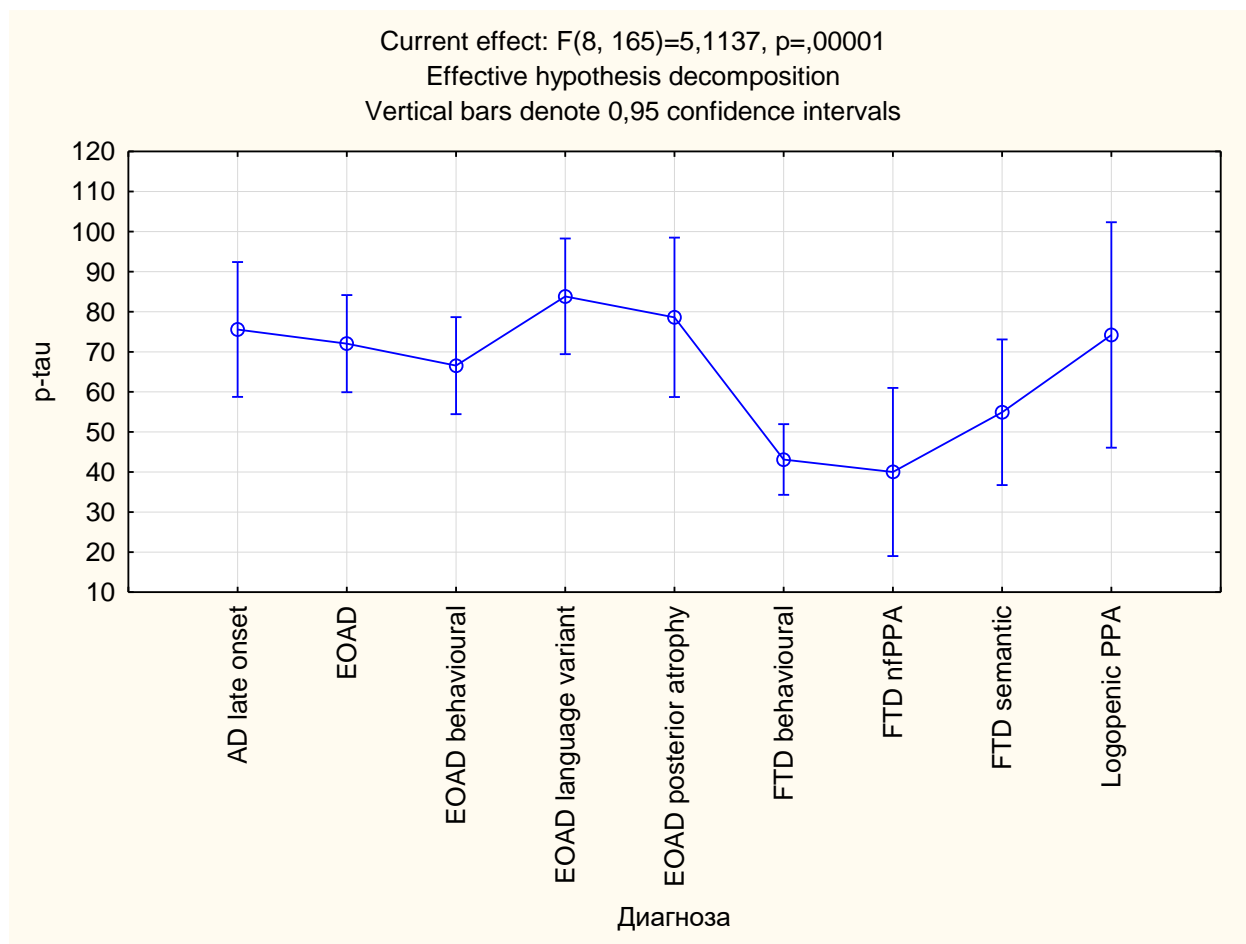
За да се определи наличието на значима разлика в стойностите на p-tau при пациентите с поставена окончателна диагноза БА и ФТД се използва теста на Крускал-Уолис, който показва наличие на статистически значима разлика между групите (Kruskal-

Wallis test:  $H(8, N=175) = 42,539$   $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установи наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и тези с БА с късно начало ( $p < 0,001$ ), БАРН – типичен ( $p < 0,001$ ), БАРН-П ( $p = 0,005$ ), БАРН-ЗКА ( $p < 0,001$ ), БАРН-езиков ( $p < 0,001$ ), ФТД-Л-ППА ( $p = 0,017$ ), ФТД-С-ППА ( $p = 0,021$ ), като се установява, че нивата на p-tau при пациентите с ФТД-П (43,12 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с тези на БА с късно начало (75,57 pg/ml), БАРН – типичен (72,04 pg/ml), БАРН-П (66,56 pg/ml), БАРН-ЗКА (78,70 pg/ml), БАРН-езиков (83,84 pg/ml), ФТД-Л-ППА (74,20 pg/ml), ФТД-С-ППА (54,92 pg/ml).

Установява се и наличие на значима разлика между групата на ФТД-НФ-ППА и тези на БА с късно начало ( $p = 0,011$ ), БАРН - типичен ( $p = 0,007$ ), БАРН-П ( $p = 0,005$ ), БАРН-ЗКА ( $p = 0,010$ ), БАРН-езиков ( $p = 0,001$ ), като нивата на p-tau установени при пациентите с ФТД-НФ-ППА (40,00 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с тези на БА с късно начало (75,57 pg/ml), БАРН - типичен (72,04 pg/ml), БАРН-П (66,56 pg/ml), БАРН-ЗКА (78,60 pg/ml), БАРН-езиков (83,84 pg/ml).

От проведеният анализ е налична и статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и БАРН-езиков ( $p = 0,018$ ), като нивата на p-tau при ФТД-С-ППА (54,92 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с тези при БАРН-езиков (83,84 pg/ml).

Като извод от анализа на нивата на p-tau в групите, може да изведем, че при пациентите с ФТД-НФ-ППА и ФТД-П са значимо по-ниски в сравнение с останалите пациенти с БА с късно начало и БАРН, като се наблюдава и значимо по-ниски нива на p-tau при ФТД-С-ППА в сравнение с тези при БАРН-езиков. При сравнение на нивата на p-tau във всички групи прави впечатление, че пациентите с БАРН-езиков имат най-високи нива.



Фигура 15: Ликворни нива на p-tau при отделните подгрупи пациенти

### Обсъждане:

Точната и ранна диагностика на заболяванията, протичащи с деменция, е наложителна с цел определяне на прогнозата, избора на правилен терапевтичен подход, прогнозата, проследяването и провеждането на генетична консултация при пациентите.

Болестта на Алцхаймер представлява голямо предизвикателство за диференциалната диагноза на ФТД, като един от всеки пет пациенти с невропатология на ФТД са първоначално неправилно диагностицирани с БА (Ritter et al. 2016) и е установено, че подобен процент от клинично диагностицираните случаи на ФТД-II имат невропатология на БА (Mendez et al. 2013).

Поради припокриващият се клиничен фенотип диференциалната диагноза на пациентите с БА и ФТД, особено при пациентите с ранно начало на клиничните прояви и атипично протичане, представлява особено предизвикателство. За съжаление се установява, че дори ревизираните клинични критерии не са достатъчно сензитивни, за да разграничат пациентите с атипичен вариант на БА от пациентите с ФТД. Това довежда до необходимостта от изследване на ликворни биомаркери с цел потвърждаване или отхвърляне на подлежаща алцхаймерова патология при изследваните пациенти.

През последните години редица доклади използват протеомни техники за изследване на нивата на избрани протеини и пептиди в ликвора на здрави и болни индивиди. Съвременните данни показват, че протеини и пептиди като А $\beta$ -амилоид (А $\beta$ 1-

42 / A $\beta$ 42 и A $\beta$ 1-40 / A $\beta$ 40), общ tau (t-tau) и фосфорилиран тау (p-tau) отговарят на критериите за дискриминация на БА от лица, страдащи от други видове деменции, както и от здрави индивиди и се разглеждат като основни биомаркери на БА [Blennow K et al., 2010]. Според различни проучвания тези биомаркери отговарят на консенсусните препоръки относно биомаркерите за БА, които трябва да имат >80% чувствителност и >80% специфичност [Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease", 1998]. Важно е, че основните молекули на биомаркерите на БА корелират с невропатологичните белези на БА, като наличието на извънклетъчни амилоидни плаки (A $\beta$  пептиди), аксонални дегенерация (tau протеин) и невронална дегенерация (p-tau).

Постоянното намаляване на нивата на A $\beta$ 1-42 е наблюдавано в ликвора на пациенти страдащи от БА в няколко проучвания [Blennow K et al., 2004; Hansson O et al., 2007; Vanmechelen E et al., 2001]. Все пак трябва да се отбележи, че при синдром на Даун също се установяват по-ниски нива на A $\beta$ 1-42 [Tamaoka A et al., 1999]. Чувствителността и специфичността на A $\beta$ 1-42 при БА пробите варират съответно от 78 до 100% (средно 85,6%) и от 67 до 100% (средно 88,5%) [Blennow K et al., 2004].

Нивата на t-tau в ликвора, за разлика от нивата на A $\beta$ 1-42, се увеличават с възрастта [Sjogren M et al., 2001]. Нарастването на нивата на tau са описани и в ликвора на пациенти с БА и ЛКН в широк спектър от няколко проучвания [Humpel C. et al., 2011; Andreasen N et al., 2001], вариращи от умерени до тежки в зависимост от използваната методология и кохорта [Blennow K. et al., 2004].

Мета-анализ на 151 проучвания докладващи данни от проведени ликворологични изследвания при общо 11341 пациенти с БА и 7086 контроли, показва съгласие между всички проучвания за нарастване на нивата на t-tau в ликвора при БА, като увеличението се равнява на 2,54 при сравняване на съотношението на t-tau в ликвора при БА към контролите [Olsson B, et al., 2016].

Tau в невроните включва спектър от изоформи включващ както скъсени, така и форми с пълна дължина [Sato C, et al., 2018;]. Активно освободеният от невроните и присъстващ в ликвора tau, е предимно C-терминално скъсен [Sato C, et al., 2018; Kanmert D, et al., 2015]. Повечето проучвания за определяне нивата на ликворния tau използват насочени към средния регион анализи, които не биха могли да направят разлика между пасивно освободените и активно секретирани му форми, което означава че ликворния t-tau трябва да се тълкува като общ маркер за невронално увреждане.

Комбинираното използване на A $\beta$ 1-42 и tau различава по-добре БА от контролите и е много полезно за прогнозиране на прогресията на ЛКН в БА [Sunderland T et al., 2003].

Подобно на общия tau, нивата на p-tau се увеличават в пробите на пациенти с БА, въпреки че се съобщава по-голяма вариабилност по отношение на неговата специфичност и чувствителност, в сравнение с не-фосфорилираната форма на tau [Zetterberg H et al., 2010; Blennow K et al., 2004]. Резултатите от проведен мета-анализ показват, че тау фосфорилиран на нивото на Threonine 181 е способен да различава БА от други деменции и ЛКН [Tang W et al., 2014]. От друга страна, полезността на p-tau при диференциалната диагноза на БА в сравнение с други невродегенеративни заболявания е предимство пред t-tau, тъй като нивата на p-tau отразяват патогенезата на БА [Hampel H et al., 2010].

При 89 проучвания, включени в мета-анализ на ликворни нива на p-tau, включващи 7498 пациенти с БА и 5126 контроли, показват, че съотношенията на нивата на p-tau при БА в сравнение с контролите е постоянно над единица, със средно ниво от 1,88 [Olsson B, et al., 2016].

Фосфорилираният tau обикновено се счита за по-специфичен за БА от t-tau, тъй като p-tau не се повишава в същата степен при състояния с бързо увреждане на невроните като остър инсулт [Hesse C, et al., 2001] или болест на Крайцфелд-Якобс (БКЯ). Едно скорошно проучване също показва, че пациенти с всички фенотипове на ФТД с изключение на Л-ППА (което обикновено се счита, че се дължи на подлежаща патология на БА, а не на патология на ФТД) имат по-ниски съотношения на ликворния p-tau-181/t-tau в сравнение с контролите [Meeter LNH, et al., 2018].

Лонгитудиналните проучвания показват, че комбинация от ниски нива на A $\beta$ 1-42 и високи нива на tau и p-tau има значима предиктивна стойност за определяне на прогресията на ЛКН и за определяне на скоростта на когнитивния спад [Visser PJ et al., 2009].

От проведените анализи описани в литературата се установява, че в различните подвидове на ФТД е установена подлежаща патология на БА [Irwin et al, 2014].

Поради факта, че развираните критерии не са достатъчно сензитивни за диференциалната диагноза на този тип припокриващи се клинични синдроми и поради нарастващата значимост на употребата на ликворните биомаркери, чието изследване би променило първоначалната клинична диагноза, съобразно ревизираните клинични критерии на различните вариантите на БА и ФТД, през 2018г. бяха предложени насоки за уместност на изследване на ликвора, предложени от Асоциацията на Алцхаймер [Shaw LM, et al., 2018].

В тази част на дисертационния труд са включени кохорта от български пациенти с БА и ФТД, при които е проведен анализ на ликворните биомаркери A $\beta$ 1-42, t-tau и p-tau.

Всички пациенти в началото бяха диагностицирани съобразно ревизираните диагностични критерии за БА и ФТД, като след проведеното ликворологично изследване, при част от пациентите окончателната диагноза беше ревизирана съгласно Изследователската рамка на NIA-AA от 2018г. [Jack CR, Jr., et al., 2018].

След проведеното ликворологично изследване се установи, че при 24,72% (n=44) от всички пациенти се променя клинично поставената диагноза след провеждане на изследването на ликворните биомаркери за БА. От първоначално диагностицираните с БА пациенти (n=87) общо при 20,24% (n=17) не се установява алцхаймерова патологична промяна, което отхвърля първоначално поставената диагноза. От клинично диагностицираните пациенти с ФТД (n=91) при 30,77% (n=28) се установява патология от “алцхаймеровия континуум”, което налага промяна на поставената спрямо клиничните диагностични критерии диагноза, като при един пациент с ФТД-НФ-ППА диагнозата се променя на БКЯ, след установени изключително високите стойности на t-tau (14978 pg/ml). Окончателната промяна на диагнозите в групата на ФТД е n=29 (31,87%).

При изследваните пациентите с БА с късно начало (n=13) се установява, че при n=10 се запазва клинично поставената диагноза, а при n=3 от тях се променя поставената

диагноза БА с късно начало поради наличен нормален биомаркерен профил (А-Т-N-). Клинично поставената диагноза на пациентите с БА с късно начало се променя на n=2 в деменция с телца на Леви (ДТЛ), тъй като се касае за пациенти с клинично поставена диагноза БА с късно начало в съчетание с паркинсонов синдром, а при един пациент окончателната диагноза се променя на ФТД-П, което е обсъждано в ДД план като втора възможна диагноза.

При пациентите с клинично поставена диагноза Л-ППА (n=20) след изследването на ликворните биомаркери се установява, че при n=15 от тях се установява подлежаща алцхаймерова патология. От тях при n=5 пациента се предполага подлежаща ФТД патология.

Най-голямата промяна по отношение на клинично поставената диагноза е налична в групата на пациентите с БАРН-П (n=16). От клинично диагностицираните пациенти едва при n=7 пациента се запазва поставената клинична диагноза. При останалите n=9 пациента първоначалната диагноза се променя на ФТД-П в изпълнение на ревизираните диагностични критерии.

При разглеждане на биомаркерния профил в различните подтипове ФТД, се установява, че при подгрупата на пациенти с ФТД – П (n=62) при n=22 пациента след приложение на А/Т/Н системата е налична патология от “алцхаймеровия континуум”. В съответствие с ревизираните диагностични критерии окончателната диагноза на пациентите с установена алцхаймерова патология е променена на БА, като при n=20 окончателната диагноза е променена на БАРН-П, докато n=2 пациента са с окончателно поставена диагноза БА с късно начало поради по-късната изява на симптоматиката.

В подгрупата на пациенти с ФТД-НФ-ППА (n=12) при n=2 е наличен биомаркерен профил от “алцхаймеровия континуум”. Поради тази причина и съобразно диагностичните критерии окончателната диагноза на един от тези пациенти е променена на БАРН-атипичен езиков вариант, а на другия пациент диагнозата е променена на БА с късно начало, поради възрастта на начало на симптомите. Интерес представлява третият пациент, при когото окончателната диагноза се променя на БКЯ, поради установените изключително високите стойности на t-tau (14978 pg/ml), като този клиничен случай ще бъде представен в следващите глави на дисертационния труд.

При подгрупата на пациентите с ФТД-С-ППА (n=17) се установява, че при n=4 пациента се констатира промяна от “алцхаймеровия континуум”. Съобразно резултатите от ликворологичното изследване и актуализираните диагностични критерии окончателната диагноза на тези четирима пациенти ще бъде променена на БА и те ще бъдат включени в групата на пациентите с БАРН-атипичен езиков вариант. Интерес предизвиква факта, че въпреки, че основният брой пациенти с БАРН с атипичен езиков вариант се състои от пациенти с логопеничен вариант на ППА се установяват и пациенти със семантичен вариант езикови нарушения и НФ-ППА с подлежаща патология на БА.

По литературни данни в някои проучвания се съобщават данни за промяна в диагнозата след приложение на ликворни биомаркери при 28% от пациентите [Ye LQ et al., 2021] в изследвана кохорта съизмерима с нашата (137 пациента). В повечето проучвания за приложение на А/Т/Н биомаркерната рамка са съпоставяни пациенти с предполагаема БА патология и такива с липсваща БА патология.

Проучване на Constantinides et al., (2023) прилагащо А/Т/Н системата при 105 пациента с ФТД-П и 72 пациента с БА установява, че честотата на БА в клинично диагностицираните пациенти с ФТД-П варира от 7,6% до 28,6%, в зависимост от приложения критерий за класификация. В най-голямата изследвана досега в литературата кохорта от пациенти с ФТД-П с невропатологично потвърдена диагноза се доказва, че при 13% от пациентите се установява подлежаща БА патология [Perry, D.S. et al., 2017]. В друго проучване с невропатологично потвърдени пациенти с ФТД-П, включващо общо 86 пациенти с ФТД-П, се доказва, че при 17% от тях след изследването окончателната диагноза се променя на БА [Forman, M.S. et al. 2005]. Въпреки това, по-малко клинично-патологично проучване, включващо 32 клинично диагностицирани пациенти с ФТД-П, съобщава за един пациент (3%) с БА патология [Kertesz, A et al., 2005]. Няколко проучвания са фокусирани върху профилите на ликворните биомаркери при ФТД-П. Проучване на 43 пациенти с ФТД (общо n= 31 с ФТД-П) заключава, че 21% се доказват ликворни биомаркери отговарящи на БА [Padovani, A et al., 2013]. Foiani и др. внедряват употребата на ликворните биомаркери за разграничаване на пациенти с БА и пациенти без БА подлежаща патология, като изследват група от 66 пациенти с клинична диагноза ФТД. Двадесет и един от пациентите (31,8%) впоследствие са класифицирани като БА, след изследването на ликворните биомаркери [Foiani, M.S. et al., 2019].

В таблицата е представена информацията относно диагностичната промяна при нашите пациентите след проведеното ликворологично изследване.

Таблица 6: Диагностична промяна на различни варианти на БА и ФТД въз основа на ликворните биомаркери

| Клинична диагноза<br>(n=брой)         | Промяна   | Диагноза въз основа на<br>ликворните биомаркери |
|---------------------------------------|---|---|
| БА с късно начало<br>(n=13)           | БДТЛ (n=2)<br>ФТД-П (n=1)   | БА с късно начало<br>(n=10)                     |
| БАРН – типичен<br>(n=28)              | Непроменена   | БАРН – типичен<br>(n=28)                        |
| БАРН -ЗКА<br>(n=10)                   | Непроменена   | БАРН – ЗКА<br>(n=10)                            |
| БАРН -П<br>(n=16)                     | ФТД-П (n=9)   | БАРН -П<br>(n=7)                                |
| ФТД-П<br>(n=63)                       | БА с късно начало (n=2)<br>БАРН-П (n=20)                          | ФТД-П<br>(n=41)                                 |
| ППА- логопеничен<br>вариант<br>(n=20) | БА с късно начало (n=1)<br>ФТД- Л-ППА (n=5)                       | БАРН – езиков вариант<br>(n=14)                 |
| ФТД-НФ-ФТД<br>(n=12)                  | БА с късно начало (n=1)<br>БАРН-езиков вариант (n=1)<br>БКЯ (n=1) | НФ-ФТД<br>(n=9)                                 |

|                     |                           |                  |
|---------------------|---------------------------|------------------|
| ФТД-С-ППА<br>(n=16) | БАРН-езиков вариант (n=4) | ФТД-СД<br>(n=20) |
|---------------------|---------------------------|------------------|

От получените резултати след изследване на ликворните биомаркери прави впечатление, че най-висока достоверност на клиничната диагноза достигат пациентите с поставена диагноза БАРН-типичен вариант и ЗКА, при които диагнозата не се променя. Най-голямата промяна по отношение на клинично поставената диагноза е налична в групата на пациентите с БАРН-П и ФТД-П.

Честотата на различните варианти на БАРН след изследване на ликворните биомаркери се установява както следва - БАРН-типичен вариант 33% (28/84), БАРН-ЗКА 12% (10/84), БАРН-П 32% (27/84) и БАРН-езиков вариант 23% (19/84).

Честотата на различните варианти на ФТД след изследване на ликворните биомаркери се установява както следва - ФТД-П (51/77) 66%, ФТД-НФ-ППА (9/77) 12%, ФТД-С-ППА (12/77) 15%, ФТД-Л-ППА (5/77) 7%.

В литературата няма подробни данни относно промяната в окончателната диагноза след приложението на ликворните биомаркери в отделните подгрупи.

Двигателни нарушения, като КБС, ПСП и ЛАС са съчетани не само със спектъра на ФТД, но и присъстват при вариантите на БА, както следва: при БА с късно начало се установява съчетание с КБС при двама пациента. При един пациент с БА с късно начало се установява съчетание с ЛАС. При БАРН-ЗКА се установява съчетание с КБС при пет болни. При двама с БАРН-типичен вариант се установява ПСП. При 6 пациента с ФТД-П и 1 пациент с ФТД-НФ-ППА се установява КБС, при двама ФТД-П има съчетание с ПСП и при четири пациента с ФТД-П се установява съчетание с ЛАС. По наши данни, съчетанието на БА с ЛАС е сред първите описани съобщения в литературата [Vrillon et al., 2021].

Не се установи конкордантност по отношение на групите А+Т+N- и А+Т-N- при пациентите с БА, както и по отношение на групите А-Т+N- и А-Т-N- при пациентите с ФТД.

От проведения анализ за t-tau, p-tau, A $\beta$ 1-42 се установиха статистически значими разлики между всички отделни ликворни биомаркери (p<0,001). От проведеният анализ се установява, че ликворните нива на A $\beta$ 1-42 са значимо по-ниски при пациентите с БА в сравнение с ФТД, докато нивата на p-tau и t-tau са значимо по-високи при пациентите с БА в сравнение с нивата при пациентите с ФТД. По литературни данни ликворните нива на tau се очакват да са значимо по-високи при пациентите с ФТД, в сравнение с контролите, но значимо по-ниски от нивата на пациентите с БА, докато нивата на ликворния A $\beta$ 1-42 се очакват при пациентите с ФТД да са значимо по-ниски в сравнение със здравите контроли, но значимо по-високи от тези при пациентите с БА.

От анализа на резултатите от ликворологичното изследване за A $\beta$ 1-42 между отделните подгрупи с БА и ФТД се доказва наличие на статистически значима разлика между всички подгрупи на БА, в сравнение с всички подгрупи на ФТД (p<0,001), като резултатите на групите с БА показаха значимо по-високи нива на A $\beta$ 1-42, в сравнение с тези на ФТД. От проведеният анализ се показва и наличие на статистически значима разлика между групите на БА с късно начало и БАРН-езиков (p= 0,029), като стойностите

на А $\beta$ 1-42 в групата на БА с късно начало (454,57 pg/ml) е значимо по-високи в сравнение с нивата при БАРН-езиков (382,42 pg/ml).

Доказа се, че пациентите с БА имат значимо по-ниски стойности на А $\beta$ 1-42 в сравнение с пациентите с ФТД, което е очаквано предвид приложените диагностични критерии. Установеното значимо по-ниско ниво на А $\beta$ 1-42 в групата на БАРН-езиков в сравнение с нивото установено при пациентите с БА с късно начало е интересна находка, като нивата на БАРН-езиков са най-ниски в сравнение с всички изследвани групи.

При сравнение на нивата на t-tau между групите се показва, че нивата на t-tau в групите на ФТД-П и ФТД-НФ-ППА са значимо по-ниски, в сравнение с пациентите с БА с късно начало и БАРН. При сравнението на нивата на t-tau в групата на пациентите с ФТД се установява, че пациентите с ФТД-Л-ППА имат значимо по-високи нива, в сравнение с групата на ФТД-П и са с най-високи нива на t-tau в сравнение с всички останали групи.

Анализът на резултатите от p-tau се показва, че нива на p-tau при пациентите с ФТД-НФ-ППА и ФТД-П са значимо по-ниски в сравнение с останалите пациенти с БА с късно начало и БАРН, като се наблюдава и значимо по-ниски нива на ФТД-С-ППА в сравнение с тези при БАРН-езиков. При сравнение на нивата на p-tau във всички групи прави впечатление, че пациентите с БАРН-езиков имат най-високи нива на този ликворен биомаркер.

На база съпоставянето на нивата на t-tau, p-tau и А $\beta$ 1-42 се определя, че няма значими разлики в биомаркерния профил на типичните и атипичните форми на БА, както и между пациентите с БА с ранно и късно начало на заболяването, въпреки че пациентите с БАРН-езиков са с най-високи нива на p-tau (83,84 pg/ml) и най-ниски нива на А $\beta$ 1-42 (382,42 pg/ml) в сравнение с останалите групи пациенти.

При различните варианти на ФТД не е наличен дефинитивен биомаркерен профил, но нивата на t-tau и p-tau в съчетание с нивата на А $\beta$ 1-42 могат да разграничат пациентите с ФТД-П и ФТД-НФ-ППА от пациентите с БА с ранно начало, както и се установява, че пациентите с ФТД-Л-ППА (798,00 pg/ml), имат най-високи нива на t-tau в сравнение в всички останали групи.

Получените резултати от нашия анализ на А $\beta$ 1-42, p-tau и t-tau в групите на пациенти с БА и ФТД корелират напълно с данните от литературата.

Промяната на окончателната диагноза при 24,72% (n=44) от пациентите след ликворологичното изследване на база на корелация между клиничната картина на заболяването, невроизобразяването, подробния невропсихологичен профил и резултатите от ликворното изследване, разкрива, че приложението на ликворните биомаркери подобрява диагнозата и диференциалната диагноза на основните невродегенеративни заболявания, протичащи с деменция и изтъква необходимостта от тяхното приложение в клиничната практика.

През последното десетилетие се наблюдава огромно разрастване на изследванията за ликворни биомаркери за болестта на Алцхаймер. Основните ликворни биомаркери (А $\beta$ 1-42, t-tau и p-tau) са оценени в множество проучвания с изключителна последователност на резултатите, което доказва тяхната висока диагностична точност при деменция от Алцхаймеров тип, дори при пациенти без развита клинична картина. От откриването на БА са налични няколко диагностични критерии, като основните

биомаркери за БА придобиват все по-голяма значимост през последните години и са част от диагностичните критерии за поставяне на диагнозата. Все пак са необходими интензивни изследвания по отношение на откриване на бъдещи биомаркери за БА и сродни заболявания, което може да предостави други перспективи за намиране на нови ликворни и кръвни биомаркери за диагностициране или определяне тежестта на заболяването и мониторинг на биохимичния ефект на лечението. Развитието на кръвните биомаркери крие надеждата за тяхната употреба като скриниращи тестове и първична клинична оценка на пациенти с паметови нарушения поради тяхната неинвазивност, лесна употреба и по-ниска цена за изследване. Надеждата за бъдещето в терапията на БА е свързана с възможността за използване на активна/пасивна имунотерапия по отношение на амилоидния белтък и тау агрегатите, като са необходими още проучвания в тази насока.

### 3.3. Клинични данни и рискови фактори при изследваните пациенти с болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция

Изследваните кохорта пациенти (след ревизия на групите, според резултатите от проведеното изследване за ликворни биомаркери) включва общо 175 пациенти с поставена окончателна диагноза БА и ФТД, като от анализа на рисковите фактори са премахнати тримата пациенти с промяна на окончателната диагноза - n=2 с окончателна диагноза ДТЛ и n=1 с БКЯ. Изследваната кохорта пациенти се състои от общо n=14 пациента с БА с късно начало, n=84 пациента с БАРН (n=28 с БАРН-типичен; n=27 с БАРН-П; n=19 с БАРН - езиков и n=10 с БАРН-ЗКА). Пациентите с поставена окончателна диагноза ФТД са n=77 (n=51 с ФТД-П; n=9 с ФТД-НФ-ППА; n=12 с ФТД-С-ППА и n=5 с Л-ППА с подлежаща патология на ФТД, които са улеснение при представянето в табличен вид ще бъдат представени като ФТД-Л-ППА.

Информацията, относно рисковите фактори, наследствеността и нивото на образование е събирана посредством интервю с пациента и от наличната медицинска документация с последващо потвърждение от страна на член на семейството или близък грижещ се за пациента.

#### Сравнителен анализ на рисковите фактори в подгрупите на пациентите с БА и ФТД

Таблица 7: Демографски характеристики на пациентите в различните групи на БА и ФТД на изследваните пациенти.

| Променлива  | БА с късно начало, n=14 | БАРН-типични, n=28 | БАРН-П, n=27     | БАРН-ЗКА, n=10   | БАРН-езиков, n=19 | ФТД-П, n=51       | ФТД-НФ-ППА, n=9  | ФТД-С-ППА, n=12  | ФТД-Л-ППА, n=5   |
|---|-------------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| Възраст на начало на симптомите, mean $\pm$ SD, години    | 72,00 $\pm$ 4,00        | 57,00 $\pm$ 4,00   | 56,00 $\pm$ 6,00 | 56,00 $\pm$ 4,00 | 57,00 $\pm$ 5,00  | 57,00 $\pm$ 10,00 | 59,00 $\pm$ 5,00 | 60,00 $\pm$ 7,00 | 65,00 $\pm$ 8,00 |
| Възраст на поставяне на диагнозата, mean $\pm$ SD, години | 74,00 $\pm$ 4,00        | 59,00 $\pm$ 4,00   | 57,00 $\pm$ 6,00 | 57,00 $\pm$ 4,00 | 59,00 $\pm$ 5,00  | 59,00 $\pm$ 10,00 | 61,00 $\pm$ 5,00 | 63,00 $\pm$ 7,00 | 68,00 $\pm$ 8,00 |
| Време до поставяне на диагнозата, mean $\pm$ SD, години   | 2,00 $\pm$ 1,00         | 2,00 $\pm$ 1,00    | 2,00 $\pm$ 1,00  | 3,00 $\pm$ 1,00  | 2,00 $\pm$ 2,00   | 2,00 $\pm$ 1,00   | 3,00 $\pm$ 1,00  | 3,00 $\pm$ 1,00  | 3,00 $\pm$ 1,00  |
| Мъже/ Жени, n   | 4/10                    | 11/17              | 11/16            | 3/7              | 4/15              | 26/25             | 6/3              | 8/4              | 3/2              |
| Дебютен симптом, n (%)                                    |                         |                    |                  |                  |                   |                   |                  |                  |                  |
| Език  | 1                       | 0                  | 1                | 2                | 11                | 0                 | 6                | 7                | 3                |

|                             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                             | (7%)            | (0%)            | (4%)            | (20%)           | (58%)           | (0%)            | (67%)           | (58%)           | (60%)           |
| Двигателни                  | 1<br>(7%)       | 1<br>(4%)       | 1<br>(4%)       | 1<br>(10%)      | 0<br>(0%)       | 7<br>(14%)      | 0<br>(0%)       | 0<br>(0%)       | 0<br>(0%)       |
| Памет                       | 11<br>(79%)     | 24<br>(86%)     | 17<br>(63%)     | 7<br>(70%)      | 7<br>(37%)      | 17<br>(33%)     | 1<br>(11%)      | 5<br>(42%)      | 1<br>(20%)      |
| Поведение                   | 1<br>(7%)       | 3<br>(11%)      | 8<br>(30%)      | 0<br>(0%)       | 1<br>(5%)       | 27<br>(53%)     | 2<br>(22%)      | 0<br>(0%)       | 1<br>(20%)      |
| Образование, n (%)          |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| Висше                       | 5<br>(36%)      | 12<br>(43%)     | 12<br>(44%)     | 4<br>(40%)      | 14<br>(74%)     | 30<br>(59%)     | 3<br>(33%)      | 6<br>(50%)      | 3<br>(60%)      |
| Средно                      | 8<br>(57%)      | 16<br>(57%)     | 12<br>(44%)     | 6<br>(60%)      | 5<br>(26%)      | 20<br>(39%)     | 5<br>(56%)      | 6<br>(50%)      | 2<br>(40%)      |
| Основно                     | 1<br>(7%)       | 0<br>(0%)       | 3<br>(12%)      | 0<br>(0%)       | 0<br>(0%)       | 1<br>(2%)       | 1<br>(11%)      | 0<br>(0%)       | 0<br>(0%)       |
| Образование,<br>години      | 13,00 ±<br>2,00 | 14,00 ±<br>2,00 | 13,00 ±<br>3,00 | 14,00 ±<br>2,00 | 15,00 ±<br>2,00 | 14,00 ±<br>2,00 | 13,00 ±<br>2,00 | 14,00 ±<br>2,00 | 14,00 ±<br>2,00 |
| Фамилност, n (%)            |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| Доминантни                  | 2<br>(15%)      | 2<br>(7%)       | 2<br>(7%)       | 0<br>(0%)       | 1<br>(5%)       | 3<br>(6%)       | 1<br>(0%)       | 0<br>(0%)       | 0<br>(0%)       |
| Фамилни                     | 0<br>(0%)       | 5<br>(18%)      | 4<br>(15%)      | 1<br>(10%)      | 1<br>(5%)       | 10<br>(20%)     | 3<br>(33%)      | 0<br>(0%)       | 0<br>(0%)       |
| Липсваща/<br>Неизвестна     | 12<br>(85%)     | 21<br>(75%)     | 21<br>(78%)     | 9<br>(90%)      | 17<br>(90%)     | 38<br>(74%)     | 6<br>(67%)      | 12<br>(100%)    | 5<br>(100%)     |
| Рискови фактори – да, n (%) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| Артериална<br>хипертония    | 12<br>(86%)     | 12<br>(43%)     | 6<br>(22%)      | 5<br>(50%)      | 10<br>(53%)     | 22<br>(43%)     | 3<br>(33%)      | 4<br>(33%)      | 5<br>(100%)     |
| Дислипидеми                 | 4<br>(29%)      | 6<br>(21%)      | 4<br>(15%)      | 3<br>(30%)      | 5<br>(26%)      | 9<br>(18%)      | 0<br>(0%)       | 0<br>(0%)       | 1<br>(20%)      |
| Захарен диабет              | 4<br>(29%)      | 1<br>(4%)       | 2<br>(7%)       | 0<br>(0%)       | 1<br>(5,26%)    | 4<br>(8%)       | 1<br>(11%)      | 0<br>(0%)       | 2<br>(40%)      |
| Хипотиреоиди-<br>зъм        | 2<br>(14%)      | 2<br>(7%)       | 2<br>(7%)       | 2<br>(20%)      | 3<br>(16%)      | 3<br>(6%)       | 1<br>(11%)      | 0<br>(0%)       | 0<br>(0%)       |
| Депресия                    | 1<br>(7%)       | 4<br>(14%)      | 6<br>(22%)      | 0<br>(0%)       | 3<br>(16%)      | 9<br>(18%)      | 0<br>(0%)       | 3<br>(25%)      | 0<br>(0%)       |
| Тютюнопушене                | 0<br>(0%)       | 8<br>(29%)      | 14<br>(52%)     | 2<br>(20%)      | 4<br>(21%)      | 15<br>(29%)     | 3<br>(33%)      | 0<br>(0%)       | 1<br>(20%)      |
| Алкохол                     | 2<br>(14%)      | 3<br>(11%)      | 7<br>(25%)      | 0<br>(0%)       | 1<br>(5%)       | 11<br>(22%)     | 3<br>(33%)      | 1<br>(8%)       | 2<br>(40%)      |

Данните са представени със средно аритметични стойности ± стандартни отклонения;

### **Сравнение на разпределението по възраст на начало на симптомите при изследваните подгрупи пациенти с БА и ФТД**

Анализът на възрастта на начало на симптомите в общите групи на БА и ФТД не показва наличие на статистически значима разлика между групите (тест на Ман-Уитни,  $p=0,889$ ).

От проведеният анализ се установява, че при 17% ( $n=13$ ) от пациентите с диагноза ФТД, началото на симптоматиката е след 65 годишна възраст.

Анализът на възрастта на начало на симптомите в отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между групите (тест на Кръскал-Уолис,  $p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало ( $72,00 \pm 4,00$ ) и тези с БАРН-типичен ( $57,00 \pm 4,00$ ) ( $p<0,001$ ), БАРН-П ( $56,00 \pm 6,00$ ) ( $p<0,001$ ), БАРН-езиков ( $57,00 \pm 5,00$ ) ( $p<0,001$ ), БАРН-ЗКА ( $56,00 \pm 4,00$ ) ( $p<0,001$ ), ФТД-П ( $57,00 \pm 10,00$ ) ( $p<0,001$ ), ФТД-НФ-ППА ( $59,00 \pm 5,00$ ) ( $p<0,001$ ) и ФТД-С-ППА ( $60,00 \pm 7,00$ ) ( $p<0,001$ ).

Единствено пациентите с ФТД-Л-ППА ( $65,00 \pm 8,00$ ) ( $p=0,149$ ) не се различават статистически по възраст на начало на симптомите от пациентите с БА с късно начало. Статистическият анализ разкрива и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-Л-ППА ( $65,00 \pm 8,00$ ) и тези с БАРН-типичен ( $57,00 \pm 4,00$ ) ( $p=0,017$ ) и БАРН-П ( $56,00 \pm 6,00$ ) ( $p=0,019$ ), но не и между другите комбинации от групи.

От проведения анализ се доказва, че пациентите с БА с късно начало са със значително по-късна поява на симптомите, в сравнение с пациентите с БАРН във всички категории и в сравнение с пациентите с ФТД във всички категории, с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА, което е очаквано предвид, че един от основните критерии за поставяне на даден пациент в групата на БА с късно начало е симптомите да са се появили след 65г.в., въпреки това по-високата възраст на начало на симптомите в групата на ФТД-Л-ППА е интересна находка.

При сравнението на възрастта на начало на симптомите при пациентите с ФТД-Л-ППА се демонстрира, че при тях възрастта е значимо по-голяма в сравнение с пациентите с БАРН-П и БАРН-езиков. Това е интересен факт, тъй като въпреки че и двете групи пациенти с БАРН-езиков и ФТД-Л-ППА започват с водещи езикови нарушения, при пациентите с ФТД-Л-ППА се установява значимо по-късно начало на симптомите от това при БАРН-езиков.



Фигура 16: Разпределение по възраст на начало на симптомите между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

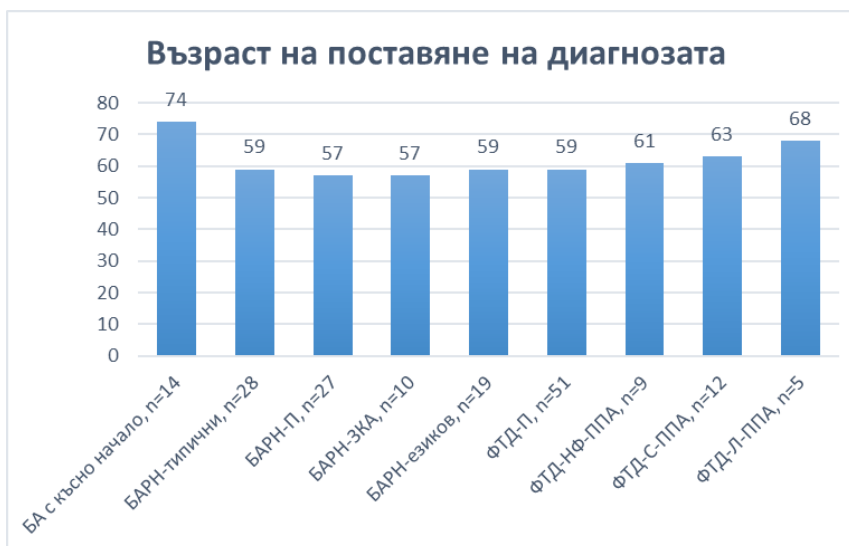
### Сравнение на разпределението по възраст на диагностициране на заболяването при изследваните групи пациенти

При съпоставянето на възрастта на диагностициране няма значима разлика между пациентите с БА ( $58,48 \pm 7,23$ ) и ФТД ( $57,83 \pm 8,98$ ) в обединените групи ( $p=0,603$ ).

Анализът на възрастта на поставяне на диагнозата в отделните подгрупи пациентите с БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Кръскал-Уолис,  $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между групите с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало ( $74,00 \pm 4,00$ ) и тези с БАРН-типичен ( $59,00 \pm 4,00$ ) ( $p < 0,001$ ), БАРН-П ( $57,00 \pm 6,00$ ) ( $p < 0,001$ ), БАРН-езиков ( $59,00 \pm 5,00$ ) ( $p < 0,001$ ), БАРН-ЗКА ( $57,00 \pm 4,00$ ) ( $p < 0,001$ ), ФТД-П ( $59,00 \pm 10,00$ ) ( $p < 0,001$ ), ФТД-НФ-ППА ( $61,00 \pm 5,00$ ) ( $p < 0,001$ ) и ФТД-С-ППА ( $63,00 \pm 7,00$ ) ( $p < 0,001$ ). Статистическият анализ разкрива и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-Л-ППА ( $68,00 \pm 8,00$ ) и тези с БАРН-типичен ( $59,00 \pm 4,00$ ) ( $p=0,012$ ), БАРН-П ( $57,00 \pm 6,00$ ) ( $p=0,016$ ), БАРН-ЗКА ( $57,00 \pm 4,00$ ) ( $p=0,008$ ) и ФТД-П ( $59,00 \pm 10,00$ ) ( $p=0,044$ ), както и между пациентите с ФТД-С-ППА ( $63,00 \pm 7,00$ ) и БАРН-П ( $57,00 \pm 6,00$ ) ( $p=0,028$ ), но не и между другите комбинации от групи.

От проведенния анализ се доказва, че възрастта на поставяне на диагнозата при пациентите с БА с късно начало е значимо по-късна в сравнение с останалите групи пациенти, с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА.

При сравняването на възрастта на диагностицирането на пациентите с ФТД-Л-ППА се доказва, че при тях диагностицирането се случва в значително по-късна възраст, в сравнение с пациентите с БАРН – типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА и ФТД-П.



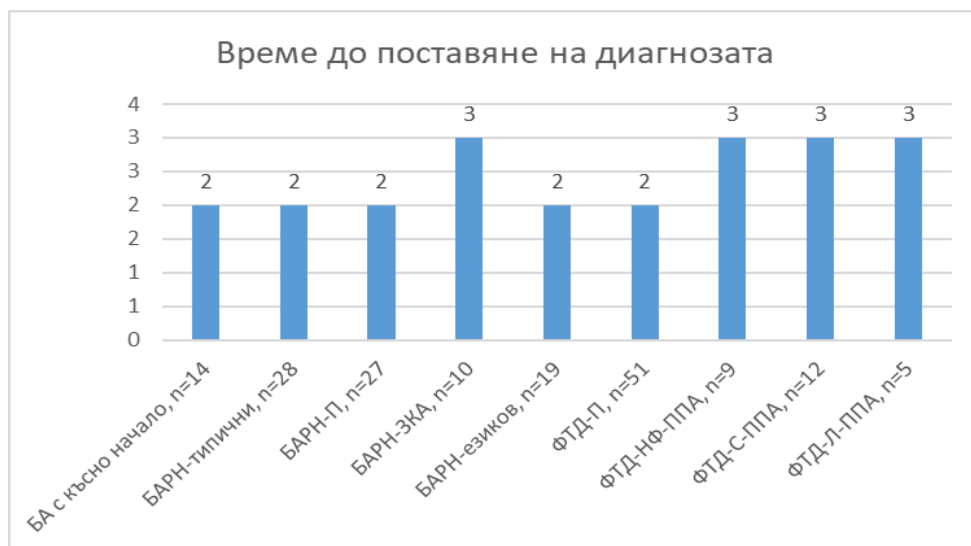
Фигура 17: Разпределение по възраст на поставяне на диагнозата между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

**Сравнение на разпределението по време за поставяне на диагнозата от началото на първите симптоми при изследваните групи пациенти:**

Анализът на времето за поставяне на диагнозата от началото на първите симптоми на пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством теста на Ман-Уитни установи наличие на статистически значима разлика между групите ( $p=0,012$ ). От проведения анализ се установява, че при пациентите с ФТД ( $2,55 \pm 1,32$ ) времето до поставяне на окончателната диагноза е значително по-голямо в сравнение с пациентите с БА ( $2,04 \pm 1,31$ ), което доказва, че диагностицирането на пациентите с ФТД отнема повече време в сравнение с тези с БА.

Анализът на времето, необходимо за поставяне на диагнозата от началото на първите симптоми при пациентите в отделните подгрупи на БА и ФТД, показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Кръскал-Уолис,  $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между групите с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-езиков ( $2,00 \pm 2,00$ ) и тези с БАРН-ЗКА ( $3,00 \pm 1,00$ ) ( $p=0,038$ ), ФТД-П ( $2,00 \pm 1,00$ ) ( $p=0,008$ ), ФТД-НФ-ППА ( $3,00 \pm 1,00$ ) ( $p=0,031$ ) и ФТД-Л-ППА ( $3,00 \pm 1,00$ ) ( $p=0,024$ ), но не и между другите комбинации от групи.

От проведения анализ се доказва, че при пациентите с БАРН-езиков за поставянето на диагнозата е било необходимо значително по-дълго време в сравнение с пациентите с БАРН-ЗКА, ФТД-П, ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА.



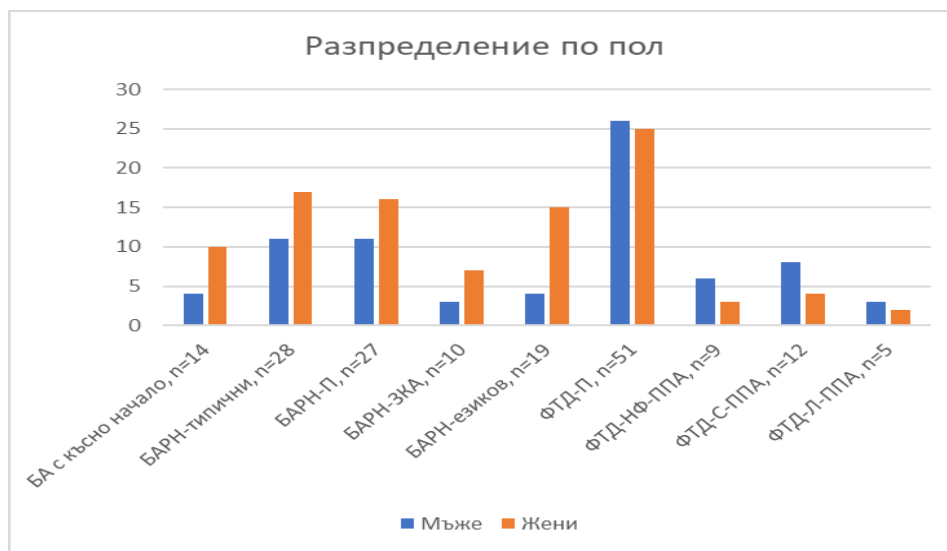
Фигура 18: Разпределение по времето необходимо за поставяне на диагнозата след поява на първите симптоми между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

#### Сравнение на разпределението по пол при изследваните групи пациенти:

Анализът на разпределението по пол при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пийърсън  $\chi^2(1) = 8.627$  показва статистически значима разлика между групите ( $p=0.003$ ). От проведеня анализ се доказва, че броят на жените в групата на пациентите с БА (66% жени vs 33% мъже) е значимо по-голям от броя на жените с поставена диагноза ФТД (44% жени vs 56% мъже), докато броят на мъжете в групата с поставена диагноза ФТД е значимо по-малък в сравнение с този в групата на БА.

Анализът на разпределението по пол в отделните подгрупи с БА и ФТД чрез теста на Пийърсън показва наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и тези с ФТД-С-ППА ( $\chi^2(1) = 3.773$ ,  $p=0,05$ ), както и между БАРН-езиков и ФТД-С-ППА ( $\chi^2(1) = 6.45$ ,  $p=0,01$ ).

От проведеня анализ се установява, че пациентите от женски пол в групата на пациентите с ФТД-С-ППА (4 жени) са значимо по-малко от тези в групите на БА с късно начало (10 жени) и БАРН-езиков (15 жени), както и че броят на мъжете в групите на БА с късно начало (4 мъже) и БАРН-езиков (4 мъже) е значимо по-малък в сравнение с мъжете с ФТД-С-ППА (4 мъже).



Фигура 19: Разпределение по пол между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

### Сравнение на разпределението по първи симптом в изследваните групи пациенти

#### Езикови нарушения

Анализът на разпределението по налични езикови нарушения като първи симптом при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пийърсън  $\chi^2(1) = 0.886$  не показва наличие на статистически значима разлика между групите ( $p=0.346$ ).

Анализът на разпределението на езиковите нарушения като първи симптом при отделните подгрупи с БА и ФТД посредством теста на Пийърсън показва наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 8.972$ ,  $p=0,003$ ), БА с късно начало и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 9.168$ ,  $p=0,003$ ), БА с късно начало и ФТД-С-ППА ( $\chi^2(1) = 7.949$ ,  $p=0,005$ ), БА с късно начало и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1) = 6.193$ ,  $p=0,013$ ), БАРН-П и БАРН-езикови ( $\chi^2(1) = 16.985$ ,  $p<0,001$ ), БАРН-П и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 17.084$ ;  $p<0,001$ ), БАРН-П и ФТД-С-ППА ( $\chi^2(1) = 15.206$ ;  $p<0,001$ ), БАРН-П и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1) = 12.224$ ;  $p<0,001$ ), БАРН-ЗКА и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 3.804$ ,  $p=0,005$ ), БАРН-ЗКА и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 4.232$ ,  $p=0,040$ ).

По отношение на езиковите нарушения като първи симптом на проява на заболяването се демонстрира, че пациентите с БАРН-езиков (58%), ФТД-НФ-ППА (67%), ФТД-С-ППА (67%) и ФТД-Л-ППА (58%) са значимо повече като процентно разпределение, в сравнение с пациентите с езикови нарушения като първи симптом, диагностицирани с БА с късно начало (7%) и БАРН-П (4%). Установява се и че броят на пациентите с езикови нарушения в дебюта на развитие на заболяването са значимо по-малък процент от диагностицираните с БАРН-ЗКА (20%), в сравнение с диагностицираните с БАРН-езиков (58%) и ФТД-НФ-ППА (67%).



Фигура 20: Сравняване на разпределението на пациентите с езикови нарушения като първи симптом в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

### Двигателни нарушения

От проведения анализ посредством тестът на Пиърсън  $\chi^2(1) = 0.007$  не се установява значима разлика между броя пациенти с двигателни нарушения като първи симптом при пациентите с БА (4%) и ФТД (9%) в обединените групи.

Анализът на разпределението на двигателните нарушения като първи симптом при отделните подгрупи с БА и ФТД с теста на Пиърсън не доказва наличие на статистически значима разлика между пациентите в отделните групи по процентно разпределение.

Въпреки това процентното разпределение на пациентите с двигателните нарушения като първи симптом се установява, че е най-голямо в групите с поставена диагноза ФТД-П (14%), следвани от групата на пациентите, диагностицирани с БАРН-ЗКА (10%). В повечето случаи именно при тези две диагнози се очаква да се установи подлежаща патология свързана с наличен КБС, така че по-високият процент, въпреки липсата на статистически значима разлика, потвърждава този факт.



Фигура 21: Сравняване на разпределението на пациентите с двигателни нарушения като първи симптом в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

В таблицата са представени резултатите от направеното сравнение по отношение на наличната екстрапирамидна симптоматика при отделните подгрупи с БА и ФТД.

Таблица 8: Разпределение на пациентите по групи в зависимост от наличната екстрапирамидна симптоматика.

|   | БА с късно начало (n=14) | БАРН-типични (n=28) | БАРН-П (n=27) | БАРН-ЗКА (n=10) | БАРН-езиков (n=19) | ФТД-П (n=51) | ФТД-НФ-ППА (n=9) | ФТД-С-ППА (n=12) | ФТД-Л-ППА (n=5) |
|---|--------------------------|---------------------|---------------|-----------------|--------------------|--------------|------------------|------------------|-----------------|
| Пациенти с налична екстрапирамидна симптоматика | 6 (43%)                  | 12 (43%)            | 13 (48%)      | 4 (40%)         | 7 (37%)            | 21 (41%)     | 2 (22%)          | 4 (33%)          | 1 (20%)         |

От проведеня анализ по отношение на разпределението на пациентите с налична екстрапирамидна симптоматика в отделните подгрупи на БА и ФТД с теста на Пиърсън не се доказва наличие на статистически значима разлика между подгрупите.

Въпреки това от проведеня анализ се установява, че в подгрупата на пациентите с БАРН-П (48%) процентното разпределение на пациентите с налична екстрапирамидна симптоматика е най-голямо, в сравнение с останалите групи пациенти, докато в групата на пациентите с ФТД-Л-ППА (20%) то е най-малко.



Фигура 22: Разпределение на пациентите с налична екстрапирамидна симптоматика в отделните групи с БА и ФТД.

### Паметови нарушения

Анализът на разпределението по наличните паметови нарушения като първи симптом при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън  $\chi^2(1) = 22.594$  показва наличие на статистически значима разлика между групите ( $p < 0,001$ ). Това означава, че пациентите с БА (67%) с паметови нарушения като първи симптом на проява на заболяването, са значително повече от пациентите с ФТД (31%), което от своя страна показва, че наличието на паметови нарушения е очакван първи симптом именно при пациентите с БА.

Анализът на разпределението на паметовите нарушения като първи симптом при отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен с теста на Пиърсън, установи наличие на статистически значима разлика между БА с късно начало и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 5.661$ ,  $p = 0,017$ ), БА с късно начало и ФТД-П ( $\chi^2(1) = 0.002$ ;  $p = 0,002$ ), БА с късно начало и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 9.991$ ;  $p = 0,002$ ), БА с късно начало и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1) = 9.991$ ;  $p = 0,020$ ), БАРН-типичен и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 12.041$ ,  $p = 0,001$ ), БАРН-типичен и ФТД-П ( $\chi^2(1) = 19.867$ ,  $p < 0,001$ ), БАРН-типичен и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 17.298$ ;  $p < 0,001$ ), БАРН-типичен и ФТД-С-ППА ( $\chi^2(1) = 8.174$ ;  $p = 0,004$ ), БАРН-П и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 7.259$ ;  $p = 0,007$ ), БАРН-ЗКА и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 6.739$ ;  $p = 0,009$ ).

От проведеня анализ по отношение на паметовите нарушения като първи симптом на изява на заболяването се доказва, че процентното разпределение на пациентите в групите на БА с късно начало (79%) и БАРН-типичен (86%) е значимо по-голямо в сравнение с пациентите в групите на ФТД-П (33%), БАРН-езиков (37%), ФТД-НФ-ППА (11%), където принципно се очаква езиковите или съответно поведенческите симптоми да са водещи. Интересно е да се отбележи, че пациентите с езикови нарушения като първи симптом са значимо по-малко и в сравнение с пациентите с БАРН-ЗКА (70%) и БАРН-П (63%), като може да се направи извода, че при пациентите с диагноза ФТД-НФ-ППА паметовите нарушения като първи симптом на заболяването се срещат в значимо най-малък процент в сравнение с останали подгрупи пациенти.



Фигура 23: Сравняване на разпределението на пациентите с паметови нарушения като първи симптом в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

### Поведенчески нарушения

Анализът на разпределението по наличните поведенчески нарушения като първи симптом при пациентите в общите групи на с БА и ФТД посредством тестът на Пийърсън  $\chi^2(1) = 15.362$  установи наличие на статистически значима разлика между групите ( $p < 0,001$ ). Това означава, че поведенческите нарушения като първи симптом на изява на заболяването, са значимо повече при пациентите с ФТД (39%) в сравнение с БА (13%) и са очакван първи симптом именно при тях.

Анализът на разпределението на поведенческите нарушения като първи симптом при отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен чрез теста на Пийърсън, показва наличие на статистически значима разлика между групата на БА с късно начало и ФТД-П ( $\chi^2(1) = 9.396$ ;  $p = 0,002$ ), БАРН-П и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 4.207$ ;  $p = 0,040$ ), БАРН-П и ФТД-П ( $\chi^2(1) = 3.878$ ,  $p = 0.048$ ), БАРН-езиков и ФТД-П ( $\chi^2(1) = 13.111$ ,  $p < 0,001$ ).

От проведения анализ може да се направи изводът, че процентното разпределение на пациентите с поведенчески нарушения в групата на БАРН-езиков (5%) е значимо по-малък, в сравнение с този на пациентите с поставена диагноза БАРН-П (30%) и ФТД-П (53%). Както би се очаквало, съотношението на пациентите, които имат начален симптом поведенчески нарушения от диагностицираните с БА с късно начало (7%) е значимо по-малък, в сравнение с този на пациентите с ФТД-П (53%).

Много интересна находка е наличието на статистически значима разлика между процентното разпределение на пациентите, диагностицирани с БАРН-П (30%) и пациентите с поставена диагноза ФТД-П (53%). Това може да доведе до извода, че наличните поведенчески нарушения като първи симптом се очаква в по-голям процент да се дължат на ФТД-П.



Фигура 24: Сравняване на разпределението на пациентите с поведенчески нарушения като първи симптом в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

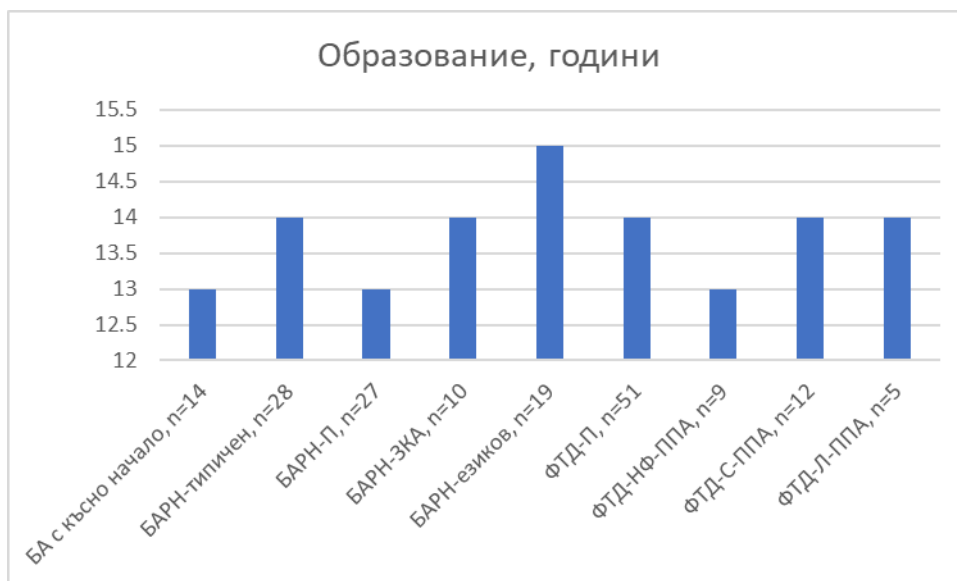
### **Сравнение на разпределението по ниво на образование в изследваните групи пациенти**

#### **Ниво на образование (брой години)**

При сравнение на броя години завършено образование на пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Ман-Уитни не се установи наличие на статистически значима разлика между групите ( $p=0,469$ ).

Анализът на разпределението по брой години завършено образование в отделните подгрупи с БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Кръскал-Уолис,  $p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между отделните групи с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между БАРН-езиков ( $15,00 \pm 2,00$ ) и пациентите с БА с късно начало ( $13,00 \pm 2,00$ ) ( $p=0,040$ ), БАРН-П ( $13,00 \pm 3,00$ ) ( $p=0,021$ ) и ФТД-НФ-ППА ( $13,00 \pm 2,00$ ) ( $p=0,014$ ), между пациентите с БАРН-П ( $13,00 \pm 3,00$ ) и тези с ФТД-П ( $14,00 \pm 2,00$ ) ( $p=0,050$ ), както и между ФТД-НФ-ППА ( $13,00 \pm 2,00$ ) и ФТД-П ( $13,00 \pm 1,00$ ) ( $p=0,032$ ), но не и между другите комбинации от групи.

От проведения анализ се доказва, че пациентите с БАРН-езиков са се обучавали значително по-дълъг период от време, в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-П и ФТД-НФ-ППА. Вижда се и че пациентите с БАРН-П са се обучавали значимо по-малко, в сравнение с тези с ФТД-П.



Фигура 25: Разпределение по години образование между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

### Анализ на разпределението по степен на завършено образование

Сравнението на нивото на завършено образование между общите групи на пациентите с БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън не показва наличие на статистически значима разлика между групите. Това означава, че в общите групи на БА и ФТД не се установява значима разлика между процентното разпределение на пациентите, завършили висше (48% vs 55%), средно (48% vs 42%) и основно (4% vs 3%) образование.

### Висше образование

Анализът на разпределението на пациентите със завършено висше образование в отделните подгрупи с БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън показва наличие на статистически значима разлика между БА с късно начало и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 4.758$ ,  $p=0.029$ ), между БАРН- типичен и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 4.352$ ;  $p=0.037$ ), БАРН-П и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 3.88$ ,  $p=0.049$ ), БАРН-ЗКА и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 3.157$ ;  $p=0.076$ ), ФТД-НФ-ППА и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 4.169$ ,  $p=0.041$ ).

От проведения анализ се установява, че процентното разпределение на пациентите, завършили висше образование, с диагноза БАРН-езиков (74%) е значително повече на брой от тези с БА с късно начало (36%), БАРН-типичен (43%), БАРН-П (44%), БАРН-ЗКА (40%) и ФТД-НФ-ППА (33%).



Фигура 26: Разпределение по брой завършили висше образование пациенти между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

### Средно образование

Анализът на разпределението на пациентите със завършено средно образование в отделните подгрупи с БА и ФТД, извършен с теста на Пийърсън, доказва наличие на статистически значима разлика между групите на БА с късно начало и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 3.208$ ;  $p=0.073$ ), БАРН-типичен и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 4.352$ ;  $p=0,037$ ), както и между БАРН-ЗКА и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 3.157$ ;  $p=0,076$ ).

От проведения анализ се установява, че процентното разпределение на пациентите с БАРН-езиков (26%), завършили средно образование, е значимо по-малко, в сравнение с пациентите с БА с късно начало (57%), БАРН-типичен (57%) и БАРН-ЗКА (60%).



Фигура 27: Разпределение по брой завършили средно образование пациенти между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

### Основно образование

Анализът на разпределението на пациентите със завършено основно образование в отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен с теста на Пийърсън, демонстрира наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-П и ФТД-П ( $\chi^2(1) = 3.198$ ,  $p = 0,081$ ).

От проведеня анализ се установява, че процентното разпределение на пациентите, завършили основно образование, с диагноза БАРН-П (11%) е значимо по-голямо в сравнение с процентното разпределение на пациентите с ФТД-П (2%).



Фигура 28: Разпределение по брой завършили основно образование пациенти между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

### Сравнение на разпределението по фамилна обремененост в изследваните групи пациенти

Анализът на автозомно-доминантното унаследяване посредством тестът на Пийърсън  $\chi^2(1) = 0.278$  не показва статистически значима разлика между пациентите с БА и ФТД ( $p = 0.598$ ), което означава, че разпределението на автозомно-доминантната унаследяемост при пациентите с БА (7%) и тези с ФТД (5%) не се различава значимо. По отношение на фамилната унаследяемост от проведеният тест на Пийърсън  $\chi^2(1) = 1.167$  също не е налична статистически значима разлика между групите ( $p = 0.2800$ , което показва, че процентното разпределение на пациентите с фамилна наследственост не е значимо различно между пациентите с БА (11%) и ФТД (17%). Не се демонстрира и значима разлика при сравнението на липсващата наследственост при пациентите  $\chi^2(1) = 0.371$ ,  $p = 0.542$ , като процентното разпределение между групите е съответно 82% при БА и 78% при ФТД.

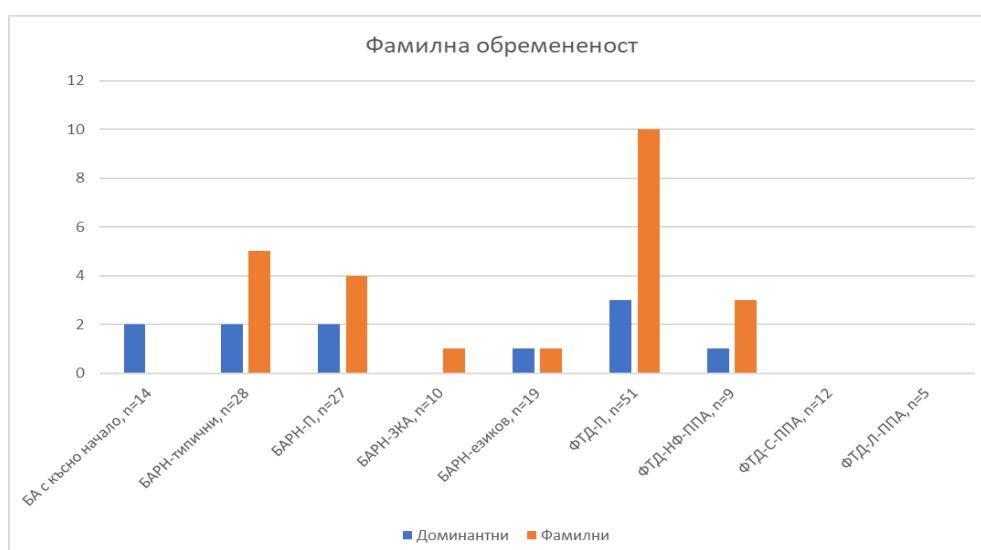
В таблицата е представена общата наследственост (АД + фамилни) при пациентите в отделните подгрупи с БА и ФТД

Таблица 9: Обща наследственост (АД + фамилни) при отделните подгрупи пациенти

| Диагноза     | БА с късно начало n=14 | БАРН-типични n=28 | БАРН-П n=27 | БАРН-ЗКА n=10 | БАРН-езиков n=19 | ФТД-П n=51 | ФТД-НФ-ППА n=9 | ФТД-С-ППА n=12 | ФТД-Л-ППА n=5 |
|--------------|------------------------|-------------------|-------------|---------------|------------------|------------|----------------|----------------|---------------|
| АД + фамилни | 2 (14%)                | 7 (25%)           | 6 (22%)     | 1 (10%)       | 2 (11%)          | 13 (26%)   | 4 (44%)        | 0 (0%)         | 0 (0%)        |

Анализът на общата фамилна наследственост (АД + фамилни) в подгрупите на пациентите с БА и ФТД с теста на Пиърсън доказва статистически значима разлика между пациентите с БАРН-езикови и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 4.173$ ;  $p = 0,041$ ).

По отношение на наследствеността, вътрегруповия анализ установява, че фамилните случаи са с най-голяма честота при ФТД-НФ-ППА (44%), следвани от ФТД-П (26%), БАРН-типичен (25%) и БАРН-П (22%). Това е интересна находка, тъй като в литературата се установява значима наследственост при пациентите с ФТД-П, докато при тези с ФТД-НФ-ППА тя не е толкова застъпена [Po et al., 2014].



Фигура 29: Фамилна обремененост при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

При анализа в нашата кохорта пациенти за наличие на значимост по отношение на заболяемостта от артериална хипертония, захарен диабет, наличието на хипотиреоидизъм, дислипидемия и депресия, както и по отношение на консумацията на алкохол и тютюнопушенето, не се установява значима разлика между пациентите в обединените групи на ФТД и БА.

### Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор артериална хипертония в изследваните групи пациенти

Анализът на разпределението по наличие на артериална хипертония като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД проведен с теста на Пиърсън показва наличие на статистически значима разлика при пациентите с БА с късно начало и БАРН-типични

( $\chi^2(1) = 7,000$ ;  $p=0,008$ ), БА с късно начало и БАРН-П ( $\chi^2(1) = 15,091$ ;  $p<0,001$ ), БА с късно начало и БАРН-езикови ( $\chi^2(1) = 3,97$ ;  $p=0,046$ ), БА с късно начало и ФТД-П ( $\chi^2(1) = 7,982$ ;  $p=0,005$ ), БА с късно начало и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1) = 6,626$ ,  $p=0,010$ ), БА с ранно начало и ФТД-С-ППА ( $\chi^2(1) = 7,49$ ,  $p=0,006$ ), БАРН-ЗКА и БАРН-езиков ( $\chi^2(1) = 4,546$ ;  $p=0,033$ ), БАРН-ЗКА и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)=11,313$ ;  $p<0,001$ ), ФТД-П и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)= 5,897$ ;  $p=0,015$ ), ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)= 5,833$ ;  $p=0,016$ , ФТД-С-ППА и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)= 6,296$ ;  $p=0,012$ ).

От проведеня анализ се установява, че при пациентите с БА с късно начало (86%) и ФТД-Л-ППА (100%) процентното разпространение на пациентите с наличен рисков фактор артериална хипертония е значимо по-голямо в сравнение с останалите групи, което го определя като рисков фактор за развитието на БА с късно начало и ФТД-Л-ППА, в сравнение с останалите подгрупи на БА и ФТД. Ако наличието на артериална хипертония при пациентите с БА с късно начало е очаквано, предвид наличието на полиморбидност при пациенти в напреднала възраст, значимостта на артериалната хипертония при пациентите с ФТД-Л-ППА се намира за интересна находка.



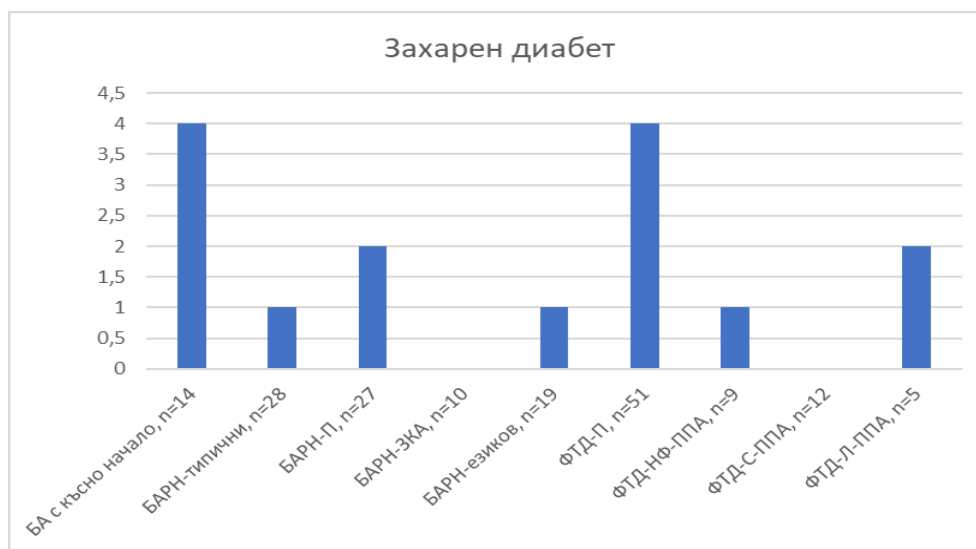
Фигура 30: Сравняване на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор артериална хипертония в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

### Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор захарен диабет в изследваните групи пациенти

Анализът на разпределението по наличие на захарен диабет като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД с помощта на теста на Пийърсън доказва статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-типични ( $\chi^2(1)= 5,562$ ;  $p=0,018$ ), БА с късно начало и ФТД-П ( $\chi^2(1) = 4,373$ ,  $p=0,037$ ), БАРН-типичен и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)= 6,812$ ,  $p=0,009$ ), БАРН-П и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)= 4,097$ ,  $p=0,043$ ), БАРН-езиков и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)= 4,367$ ,  $p=0,036$ ), ФТД-П и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)= 4,922$ ,  $p=0,026$ ).

От получените резултати от анализа се демонстрира, че при пациентите с БА с късно начало (29%) се наблюдават значимо повече пациенти със захарен диабет, в сравнение с ФТД-П (8%) и БАРН-типични (4%). Пациентите с ФТД-Л-ППА (40%) със

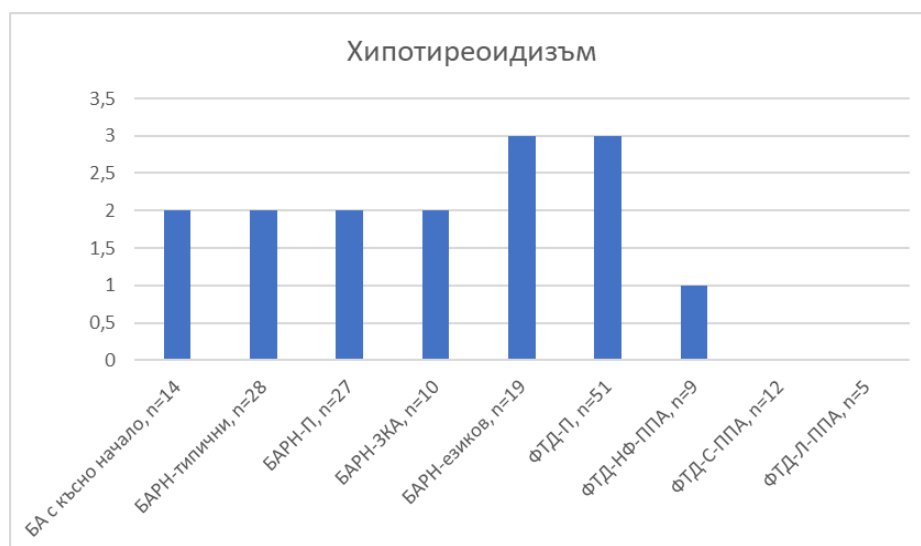
захарен диабет като рисков фактор също са значимо повече, в сравнение с пациентите с ФТД-П и БАРН-типични. Установява се, че рисковият фактор захарен диабет се среща значимо по-често при ФТД-Л-ППА, в сравнение с БАРН-езиков (5,26%).



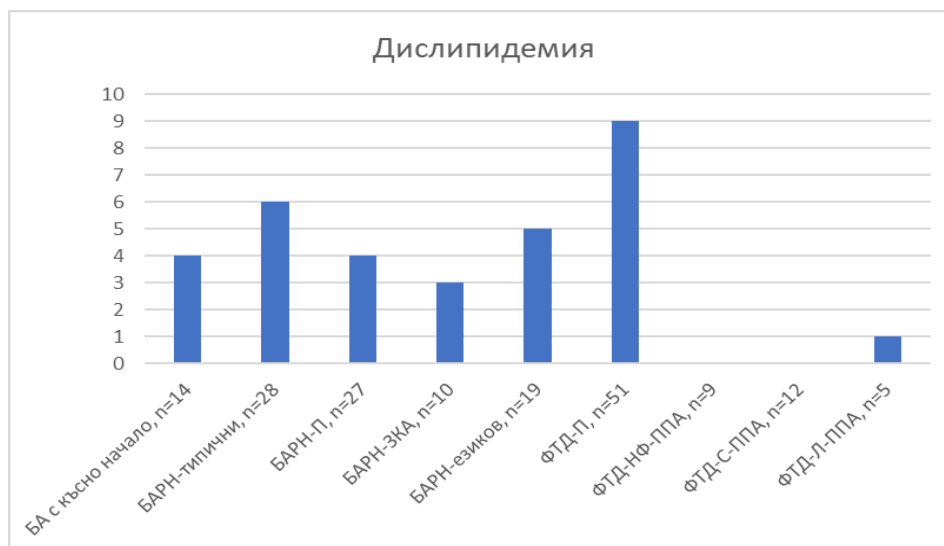
Фигура 31: Сравняване на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор захарен диабет в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

### Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор хипотиреозидизъм, диалипидемия и депресия в изследваните групи пациенти

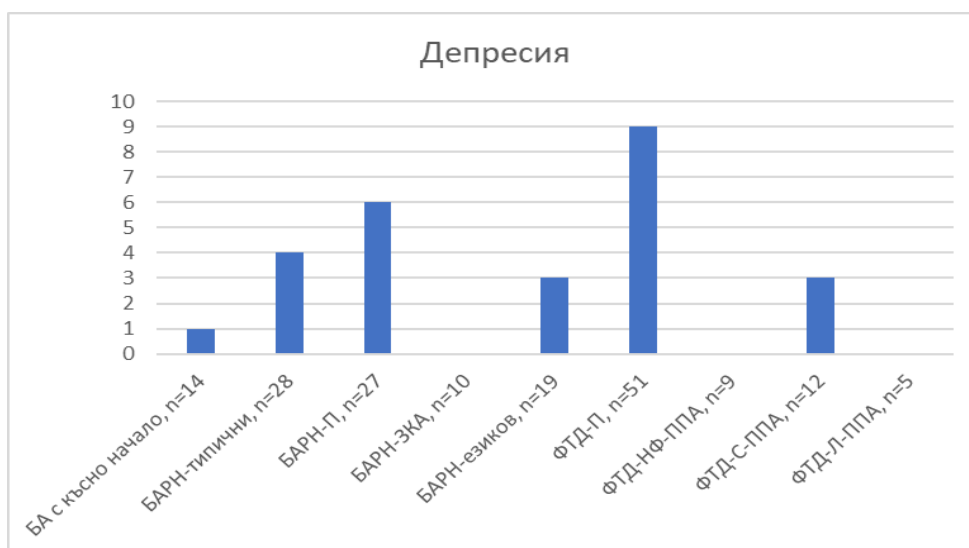
Анализът на разпределението по наличие на хипотиреозидизъм, дислипидемия и депресия като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД не показва наличие на статистически значима разлика между групите.



Фигура 32: Сравняване на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор хипотиреозидизъм в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.



Фигура 33: Сравняване на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор дислипидемия в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

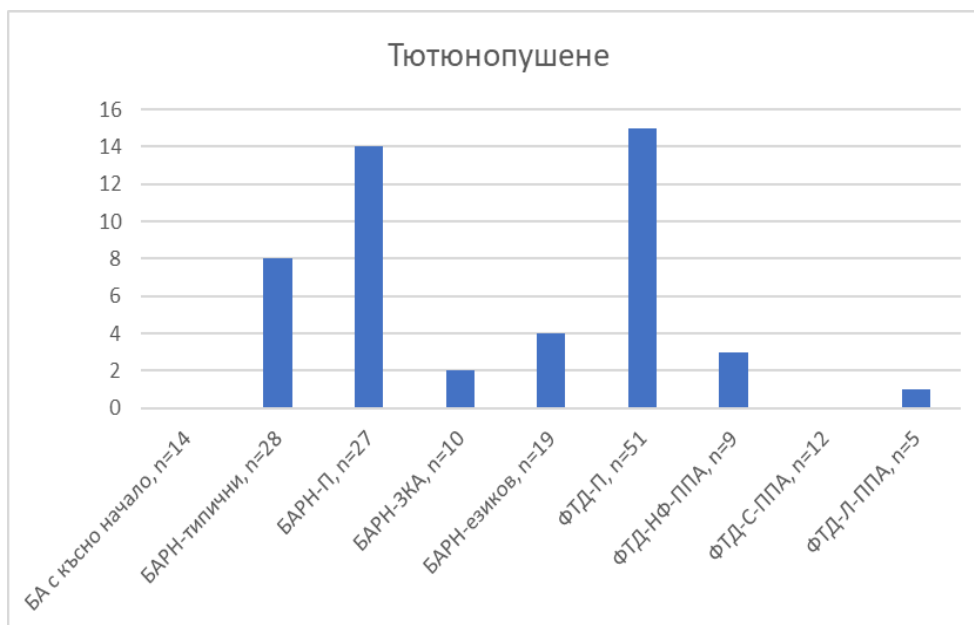


Фигура 34: Сравняване на разпределението на пациентите с налична депресия в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

### Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор тютюнопушене в изследваните групи пациенти

Анализът на употребата на цигари като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен посредством теста на Пийърсън, доказва наличие на статистически значима разлика между пациентите с диагноза БАРН-П и БАРН-езикови ( $\chi^2(1)= 4.441, p=0,035$ ), БАРН-П и ФТД-П ( $\chi^2(1)= 3.806, p=0,005$ ).

По отношение на тютюнопушенето като рисков фактор се оформя значима разлика между двата подварианта на поведенчески нарушения, като пушачите в групата на БАРН-П (51,85%) са значимо повече от тези с поставена диагноза ФТД-П (33%). Пациентите с БАРН-П, които употребяват цигари също са значимо повече от пациентите с БАРН-езиков (21%).



Фигура 35: Сравняване на разпределението на пациентите употребяващи цигари в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

### Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор употреба на алкохол в изследваните групи пациенти

Анализът на разпределението по употреба на алкохол като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД с теста на Пийърсън доказва наличие на статистически значима разлика между БАРН-езикови и ФТД-НФ-ППА ( $\chi^2(1)= 3.93$ ;  $p=0,047$ ), БАРН-езикови и ФТД-Л-ППА ( $\chi^2(1)= 4.367$ ,  $p=0,037$ ).

От проведеня анализ се установява, че употребяващите алкохол в групите на ФТД-НФ-ППА (33%) и ФТД-Л-ППА (40%) са значимо повече от пациентите, употребяващи алкохол в групата на БАРН-езикови (5%).



Фигура 36: Сравняване на разпределението на пациентите употребяващи алкохол в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

## **Обсъждане:**

Въпреки че, точната причина за БА остава неясна, някои рискови фактори са тясно свързани с развитието на заболяването. Деменцията е съвкупност от мултифакторни разстройства и развитието ѝ се регулира от няколко фактори на околната среда и налични генетични рискови фактора. Степента на унаследяване и моделите на унаследяване варират значително между различните заболявания, протичащи с паметови нарушения. Проведени са множество изследвания във връзка с установяването на рисковите фактори за развитие на БА, докато прегледът на литературата показва, че едва малка част от изследванията се фокусират върху модифицируемите рискови фактори за ФТД [Rosness TA et al., 2016; Onyike CU et al., 2013].

В тази глава на дисертационния труд са изследвани някои от основните модифицируеми рискови фактори (артериална хипертония, дислипидемия, хипотиреоидизъм, депресия, тютюнопушене и употреба на алкохол). Изследвани са и степента на образование, фамилната обремененост, началните симптоми на заболяването и възрастта на начало на заболяването, възрастта на диагностициране и необходимият период за поставяне на диагнозата.

Поради анамнестичните и клинични данни за наличие на черепно-мозъчна травма само при трима пациенти, се прецени те да не бъдат включвани в рамките на тази глава на дисертационния труд, като при събиране на по-голяма кохорта пациенти с този рисков фактор, те ще бъдат представени по-детайлно в бъдеще.

Проучени са общо  $n=175$  пациенти с БА и ФТД с поставена окончателна диагноза, след проведеното ликворологично изследване. Представен е подробен анализ по отношение на някои от най-честите рискови фактори, като са съпоставени общите групи на пациентите с БА и ФТД, както и е представен подробен анализ в отделните подгрупи. Целта на този анализ беше установяване на влиянието на рисковите фактори върху отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД.

### **Възраст на начало на симптомите, време до поставяне на диагнозата и възраст на поставяне на диагнозата**

От литературата е известно, че основният рисков фактор за деменция е напредването на възрастта. След 65-годишна възраст рискът от деменция се увеличава експоненциално, като приблизително се удвоява на всеки пет години [Baumgart M et al., 2015]. Малко се знае за продължителността на продромалната фаза при фронтотемпорална деменция, но проучванията показват, че може да отнеме до пет години от първоначалния преглед до поставяне на диагнозата [Rosness TA et al., 2008].

От проведенения анализ в нашата кохорта пациенти не се демонстрира значима разлика по отношение на възрастта на начало на симптомите и възрастта на диагностициране. Въпреки това се установи, че при пациентите с ФТД ( $2,55\pm 1,32$ ) времето до поставяне на окончателната диагноза е значително по-голямо в сравнение с пациентите с БА ( $2,04\pm 1,31$ ), което доказва, че диагностицирането на пациентите с ФТД отнема повече време в сравнение с тези с БА.

От проведеният анализ се установява, че при 17% ( $n=13$ ) от пациентите с диагноза ФТД, началото на симптоматиката е след 65 годишна възраст. Това е в потвърждение на скоростните литературни данни, че диагнозата ФТД трябва да се има предвид и при

пациенти след 65 годишна възраст. От проведената литературна справка, се установява, че в някои проучвания се съобщава, че при 25% от изследваните пациенти се установява ФТД с късно начало, докато в други проучвания процентното разпределение стига до 40% [Sang Won Seo et al., 2018].

При съпоставянето на резултатите в отделните подгрупи, за разлика от това се показва, че пациентите с БА с късно начало са със значително по-късна поява на симптомите в сравнение с пациентите с БАРН във всички категории и в сравнение с пациентите с ФТД във всички категории, с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА, което е очаквано предвид, че един от основните критерии за поставяне на даден пациент в групата на БА с късно начало е симптомите да са се появили след 65г.в.

При сравнението на възрастта на начало на симптомите при пациентите с ФТД-Л-ППА се доказва, че при тях възрастта е значимо по-голяма в сравнение с пациентите с БАРН-П и БАРН-езиков. Това е интересен факт, тъй като въпреки че и двете групи пациенти с БАРН-езиков и ФТД-Л-ППА започват с водещи езикови нарушения, при пациентите с ФТД-Л-ППА се установява значимо по-късно начало на симптомите в сравнение с БАРН-езиков.

Съпоставянето на възрастта на поставяне на диагнозата при пациентите с БА с късно начало показва, че то се случва на значимо по-късна възраст в сравнение с останалите групи пациенти, с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА. При сравняването на възрастта на диагностицирането на пациентите с ФТД-Л-ППА се установява, че при тях диагностицирането се случва в значително по-късна възраст в сравнение с пациентите с БАРН – типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА и ФТД-П.

От проведения анализ се демонстрира, че при пациентите с БАРН-езиков за поставянето на диагнозата е било необходимо значително по-дълго време, в сравнение с пациентите с БАРН-ЗКА, ФТД-П, ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА.

Като извод може да подчертаем, че възрастта на дебюта и диагностициране на езиковите варианти на ФТД се оказват по-късна, в сравнение с тези на другите подварианти на ФТД и БА.

Възрастта на начало на симптомите при пациентите с БА с ранно начало, по литературни данни, е докладвана в интервала между 40 и 64г.в., като при атипичните форми се наблюдава по-ранно начало на симптомите [Mendez et al., 2018]. При пациентите с БА с късно начало възрастта на начало на симптомите е след 65г.в базирано на cut-off приетите граници за диференциация на пациентите с БА с късно и ранно начало. По отношение на възрастта на начало на симптомите при пациентите с ФТД се установява, че средната възраст на начало на симптомите е около 53г.в. Въпреки наличните съобщения за случаи на ФТД с късно начало ( $\geq 65$  години), с диапазон за възраст на начало на симптомите от 21–84 години, мнението, че ФТД е деменция с ранно начало, до голяма степен преобладава. Въпреки това, по-нови проучвания показват висока честота на ФТД с късно начало, равняваща се на 16,7 на 100 000 човека, което разкрива възможността ФТД да бъде недостатъчно диагностицирана при пациентите в напреднала възраст [Seo et al., 2016].

По литературни данни, при пациентите с ФТД отнема два пъти повече време до поставяне на окончателната диагноза, като при пациентите с ФТД-ППА се установява,

че е необходимо значимо по-дълго време за поставяне на окончателната диагноза (HR = 0,39, 95% CI: 0,16–0,98) [Draeger B et al., 2016].

### **Фамилна обремененост**

Известно е, че генетичните фактори имат голямо значение в развитието на БА и ФТД. БА може да бъде разделена на автозомно-доминантна, наследствена фамилна форма и „спорадична“ форма. Субектите с фамилна анамнеза са с по-висок риск за развитието на деменция и БА, въпреки че доказателствата са ограничени [Cupples LA et al., 2004; Huang W et al., 2004]. При наличие на близък член на семейството с БА, вероятността друг в семейството да я развие е по-голяма, като този риск се увеличава с нарастването на броя членове с БА във фамилията. [Alzheimer's and Dementia Causes, 2014].

Проучванията показват, че ФТД има изключително висока наследственост и честотата на позитивната фамилна анамнеза достига до 60% от случаите, като генетичен дефект се установява само при около 20% от случаите. Степента на наследственост се променя в зависимост от клиничните фенотипове на ФТД. Счита се, че ФТД-П, ФТД-БДН и ФТД-НФ-ППА имат по-висока наследственост от ФТД-С-ППА. Наследствените случаи са по-чести при ФТД, в сравнение с БА.

От нашия анализ и съпоставянето на разпределението на наследствената обремененост в общите групи БА и ФТД, не се установява значима разлика. От анализа, проведен в отделните подгрупи, се доказва, че пациентите с анамнеза за наследственост с диагноза ФТД-НФ-ППА (44%) са със значимо по-високо процентно разпределение, в сравнение с тези с поставена диагноза БАРН-езикови (11%). Това е интересна находка, тъй като в литературата се установява значима наследственост при пациентите с ФТД-П, докато при тези с ФТД-НФ-ППА тя не е толкова застъпена [Po et al., 2014].

Проучванията показват, че около 30-50% от пациентите с ФТД са фамилни случаи. Едно проучване с подобен дизайн и размер на групите установява около 40% фамилна анамнеза за невродегенеративни заболявания при пациенти с БА и ФТД. В същото проучване пациенти с ФТД, които имат силна степен на фамилност представляват 17.2% от случаите, в сравнение с 5.1 % при БА [Po et al, 2014]. Същевременно, генетичните изследвания показват, че около половината пациенти със силна степен на фамилност остават с неоткрити генетични дефекти. Това показва, че въпреки значителния напредък на нашето разбиране за наследствените невродегенеративни заболявания, списъкът от гени, свързани с деменцията с ранно начало все още не е завършен. Предполага се, че нов локус или локуси участват в патогенезата на тези случаи, които ще бъдат подложени на бъдещи генетични изследвания.

По литературни данни е очаквано пациентите с ФТД-П да имат значимо по-голям брой пациенти с АД или фамилно унаследяване, в сравнение с останалите групи пациенти [Po et al., 2014], което от сравнението, направено на пациентите преди ликворологичното изследване, не се установява при нашите пациенти.

### **Разпределение по пол**

Проведеният анализ по отношение на разпределението по пол в нашата кохорта пациенти доказва, че броят на жените в групата на пациентите с БА (66% жени vs 33% мъже) е значимо по-голям от броя на жените с поставена диагноза ФТД (44% жени vs 56% мъже), докато броя на мъжете в групата с поставена диагноза ФТД е значимо по-малък в сравнение с този в групата на БА. Това довежда до заключението, че в изследваната кохорта, пациентите от женския пол са по-предразположени към заболяване от групата на БА, докато мъжете са по-склонни да развият ФТД.

При вътрегруповия анализ се вижда, че пациентите от женски пол в групата на пациентите с ФТД-С-ППА (4 жени) са значимо по-малко от тези в групите на БА с късно начало (10 жени) и БАРН-езиков (15 жени), както и че броят на мъжете в групите на БА с късно начало (4 мъже) и БАРН-езиков (4 мъже) е значимо по-малък, в сравнение с мъжете с ФТД-С-ППА (4 мъже).

По литературни данни се установява непропорционалност по отношение на пола и риска от деменция и повечето доказателства сочат, че жените имат повишен риск от БА, докато мъжете може да са малко по-склонни да развият СД [Baumgart M et al., 2015], като не е спомената зависимост по отношение на разпределението по пол при пациентите с ФТД.

### **Първоначален симптом от развитието на заболяването**

При нашата кохорта пациенти беше проведено изследване за разпределението по първоначалния симптом на развитие на болестта, като не се демонстрира наличие на статистически значима разлика между групите ( $p=0.346$ ) на БА и ФТД по отношение на езиковите нарушения като първи симптом на развитие на болестта. При съпоставянето обаче на езиковите нарушения като първи симптом в подгрупите се установи, че пациентите с БАРН-езиков (58%), ФТД-НФ-ППА (67%), ФТД-С-ППА (67%) и ФТД-Л-ППА (58%) са значимо повече като процентно разпределение, в сравнение с пациентите с езикови нарушения като първи симптом, диагностицирани с БА с късно начало (7%) и БАРН-П (4%). Установява се и че броят на пациентите с езикови нарушения в дебюта на развитие на заболяването е значимо по-малък от диагностицираните с БАРН-ЗКА (20%) в сравнение с диагностицираните с БАРН-езиков (58%) и ФТД-НФ-ППА (67%).

Анализа на двигателни нарушения като първи симптом при пациентите с БА (4%) и ФТД (9%) в обединените групи не показва наличие на значима разлика, като при тях не се установява и значима разлика по отношение на наличието на екстрапирамидна симптоматика от клиничната картина. Не се установи и наличие на статистически значима разлика по отношение на двигателните нарушения като първи симптом в отделните подгрупи. Въпреки това процентното разпределение на пациентите с двигателните нарушения като първи симптом е най-голямо в групите с поставена диагноза ФТД-П (14%), следвани от групата на пациентите диагностицирани с БАРН-ЗКА (10%). В повечето случаи именно при тези две диагнози се очаква да се установи подлежаща патология свързана с наличен КБС, така че по-високият процент, въпреки липсата на статистически значима разлика, потвърждава този факт. По отношение на наличната екстрапирамидна симптоматика в отделените подгрупи не се показва наличие

на статистически значима разлика, въпреки това разпределението на пациентите в групата на БАРН-П (48%) се установи, че е най-голямо, в сравнение с останалите групи.

Наличието на паметови затруднения като първи симптом при пациентите с БА (67%) се демонстрира значително повече, в сравнение с пациентите с ФТД (31%), което означава, че наличието на паметови нарушения е очакван първи симптом именно при пациентите с БА. Междугруповият анализ също разкрива наличие на значима разлика, като пациентите в групите на БА с късно начало (79%) и БАРН-типичен (86%) е значимо по-голямо, в сравнение с пациентите в групите на ФТД-П (33%), БАРН-езиков (37%), ФТД-НФ-ППА (11%), където принципно се очаква езиковите или поведенческите нарушения да са водещи. Интересно е да се отбележи, че пациентите с езикови нарушения като първи симптом са значимо по-малко и в сравнение с пациентите с БАРН-ЗКА (70%) и БАРН-П (63%), като може да се направи извода, че при пациентите с диагноза ФТД-НФ-ППА паметовите нарушения като първи симптом на заболяването се срещат в значимо най-малък процент, в сравнение с останали подгрупи пациенти.

От друга страна наличието на поведенчески нарушения, като първи симптом на изява на заболяването, е значимо повече при пациентите с ФТД (39%), в сравнение с БА (13%). При отделния анализ на подгрупите се установява, че в групата на БАРН-езиков (5%) е значимо по-малък, в сравнение с този на пациентите с поставена диагноза БАРН-П (30%) и ФТД-П (53%). Очаквано съотношението на пациентите, които имат начален симптом поведенчески нарушения от диагностицираните с БА с късно начало (7%) е значимо по-малък, в сравнение с този на пациентите с ФТД-П (53%).

Много интересна находка е наличието на статистически значима разлика между процентното разпределение на пациентите диагностицирани с БАРН-П (30%) и пациентите с поставена диагноза ФТД-П (53%), което довежда до извода, че наличният симптом на поведенчески нарушения в началния етап на развитие на заболяването е по-често срещано при ФТД-П.

От проведената литературна справка се установява, че при пациентите с ФТД като първи симптом се докладват нарушения в поведението, докато при пациентите с БА се съобщават нарушения в паметта [Lindau et al., 2000]. В друго проучване, сравняващо първоначалния симптом на развитие на заболяването при пациенти с ППА и БА, се установява наличие на водещи езикови нарушения при пациентите с ППА (аномия, парафазии, затруднения в моторната реч), докато отново при изследваната група пациенти с БА са докладвани налични паметови нарушения като първи симптом [Reis et al., 2021]. Не се установяват проучвания, сравняващи началния симптом на развитие на БА и ФТД в отделните подгрупи и по-специално сравняващи пациентите с БА с атипично протичане и ФТД.

### **Ниво на образование**

Анализът на нивото на образование в общите групи на БА и ФТД не доказва значима разлика между процентното разпределение на пациентите, завършили висше (48% vs 55%), средно (48% vs 42%) и основно (4% vs 3%) образование, като не се установи и наличие на статистически значима разлика по отношение на броя години, които пациентите с БА ( $14,00 \pm 2,00$ ) и ФТД ( $14,21 \pm 2,02$ ) са се обучавали.

Последващият анализ обаче показва, че пациентите с поставена диагноза БАРН-езиков са се обучавали значително по-дълъг период от време, в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-П и ФТД-НФ-ППА. Доказа се и че пациентите с БАРН-П са се обучавали значимо по-малко, в сравнение с тези с ФТД-П.

По отношение на нивото на завършено образование, пациентите, завършили висше образование, с диагноза БАРН-езиков (74%) са значимо повече на брой от тези с БА с късно начало (36%), БАРН-типичен (43%), БАРН-П (44%), БАРН-ЗКА (40%) и ФТД-НФ-ППА (33%), съответно пациентите с БАРН-езиков (26%), завършили средно образование, са значимо по-малко в сравнение с пациентите с БА с късно начало (57%), БАРН-типичен (57%) и БАРН-ЗКА (60%). Процентното разпределение на завършилите основно образование с диагноза БАРН-П (11%) е значимо по-голямо в сравнение с процентното разпределение на пациентите с ФТД-П (2%).

По литературни данни, високото ниво на образование постоянно се свързва с намален риск от развитието на деменция. Наскоро критичният праг за завършване на повече от 10 години образование беше определен като важен медиатор на образователния ефект [Then FS et al., 2016]. Известно е, че високото ниво на образование е свързано с по-здравословен начин на живот и това се предполага, че обяснява част от обратната връзка между образователното ниво и появата на деменция. Друго прието обяснение е идеята за наличието на „Когнитивен резерв“ т.е. способността да се поддържа добро когнитивно представяне, въпреки мозъчната патология [Stern Y. et al., 2015]. По-високият когнитивен резерв е свързан с повече А $\beta$  и tau натоваване и по-високи ликворни и структурни аномалии, което предполага, че когнитивният резерв може да удължи предклиничния етап до достигане на критичния момент за поява на симптоматиката [Arenaza-Urquijo et al. 2011; Bosch et al. 2010; Solé-Padullés et al. 2009; Yaffe et al. 2011].

### **Наличие на рискови фактори**

При анализа в нашата кохорта пациенти за наличие на значимост по отношение на заболяемостта от артериална хипертония, захарен диабет, наличието на хипотиреоидизъм, дислипидемия и депресия, както и по отношение на консумацията на алкохол и тютюнопушенето, не се установява значима разлика между пациентите в обединените групи на ФТД и БА.

### **Артериална хипертония**

От проведенния анализ се демонстрира, че по отношение на наличието на рисковия фактор артериална хипертония при пациентите с БА с късно начало (86%) и ФТД-Л-ППА (100%), процентното разпространение на пациентите е значимо по-голямо, в сравнение с останалите групи, което го определя като рисков фактор за развитието, в сравнение с останалите подгрупи на БА и ФТД. Наличието на артериална хипертония при пациентите с БА с късно начало е очаквано, предвид наличието на полиморбидност при пациенти в напреднала възраст. Значимостта на артериалната хипертония при пациентите с ФТД-Л-ППА може да се свърже с по-късната възраст на дебют на симптомите при тях.

По литературни данни много случаи на деменция могат да се дължат на недобър контрол на съдовите рискови фактори, като артериална хипертония и диабет.

Артериалната хипертония в средната възраст, а не в късна възраст, увеличава риска от деменция и обикновено е по-значима за развитието на СД, отколкото за БА [Skoog I et al., 1996; Kivipelto M et al., 2002]. Въпреки, че съществуват противоречиви открития в две проучвания, относно хипертонията като рисков фактор за ФТД, Kalkonde и колектив установяват доста подобно разпространение на хипертония при пациенти с фронтотемпорална деменция, в сравнение с други форми на деменция [Kalkonde YV et al., 2012], докато Atkins и колектив, които включват група от индивиди в ранен стадий на ФТД и контролна група в ранен стадий на БА, установяват, че хипертонията е по-често срещана при БА [Atkins ER et al., 2012].

### **Захарен диабет**

По отношение на наличието на захарен диабет като рисков фактор от получените резултати от анализа се показва, че при пациентите с БА с късно начало (29%) се наблюдава значимо повече пациенти с наличие на захарен диабет в сравнение с ФТД-П (8%) и БАРН-типични (4%). Пациентите с ФТД-Л-ППА (40%), със захарен диабет като рисков фактор, също са значимо повече, в сравнение с пациентите с ФТД-П и БАРН-типични. Установява се, че рисковият фактор захарен диабет се среща значимо по-често при ФТД-Л-ППА, в сравнение с БАРН-езиков (5,26%).

От справка в литературата се установява, че диабетът и свързаните с него състояния – инсулинова резистентност и метаболитен синдром, се асоциират с повишен риск от развитие на деменция [Raffaitin C et al., 2009; Ng TP et al., 2016], като рискът от деменция се увеличава средно между 50–100% за индивидите с диабет, в сравнение с тези без диабет. Асоциацията е най-силна за СД, в сравнение с БА с късно начало [Mayeda ER et al., 2015].

Установена е значителна връзка между ФТД и наличието на рисковия фактор диабет тип 2 в едно проучване [Golimstok A et al., 2014] и между тютюнопушенето, наднормено тегло и ФТД в друго [Atkins ER et al., 2012]. В проучвания за превенция и контрол на случаите, наднорменото тегло и тютюнопушенето могат да се разглеждат като модифицируеми рискови фактори за ФТД, но те също могат да представляват част от продромалната фаза.

### **Дислипидемия, хипотиреоидизъм и депресия**

Дислипидемията, хипотиреоидизма и наличието на депресия не се очертават като значими рискови фактори в изследваните групи пациенти в нашето проучване.

Въпреки това в литературата депресията в напреднала възраст увеличава риска от деменция и е свързана, както със СД, така и с БА, като по-изразена е връзката с развитието на СД [Diniz BS et al., 2013]. Причинността обаче е поставена под въпрос [Wilson RS et al., 2014]. Проучване, проведено от Baudic S. и колектив през 2004г., показва, че пациенти с униполарна депресия в напреднала възраст показват дефицит в екзекутивните функции. Те проявяват затруднения с екзекутивните задачи, които изискват способността да планират, организират, подреждат, променят когнитивния набор и да държат информация „на линия“ за насочване на действията. В допълнение, резултатите показват, че екзекутивните нарушения са свързани с тежестта на депресията. Освен това данните показват, че нарушенията в епизодичната памет при възрастни хора

с депресия може да отразява нарушение в процесите на извличане на информация, в зависимост от егзекутивната функция [Baudic S. et al., 2004].

### **Тютюнопушене**

Тютюнопушенето е свързано с повишен риск от деменция, а спирането намалява риска, спрямо този на хората, които никога не са пушили [Zhong G et al., 2015]. Съществува степен на взаимовръзка доза-отговор, което предполага, че колкото е по-високо количество тютюнопушене, толкова по-голям е рискът от развитие на деменция [Rusanen M et al., 2011].

От нашите резултати се установява, че по отношение на тютюнопушенето като рисков фактор се оформя значима разлика между двата подварианта на поведенчески нарушения, като пушачите с БАРН-П (51,85%) са значимо повече от тези с ФТД-П (33%). Пациентите с БАРН-П, които употребяват цигари, също са значимо повече от пациентите с БАРН-езиков (21%).

Въпреки това ранните симптоми на ФТД могат да включват импулсивно и дезинхибирано поведение, водещо например до хипероралност, с повишена консумация на храни, богати на въглехидрати, или увеличена употреба на алкохол и тютюнопушене [Bang J et al., 2015; Bott NT et al., 2014].

### **Употреба на алкохол**

В литературата доказателствата за взаимовръзка между консумацията на алкохол и риска от деменция са по-оскъдни. Предполага се наличието на J-образна връзка, като лицата с умерената употреба имат по-нисък риск от въздържателите и редовно употребяващите, което е потвърдено от оповестения мета-анализ в Доклада за Алцхаймер за 2014г. [Prince et al., 2014]. От нашето проучване се установява, че употребяващите алкохол в групите на ФТД-НФ-ППА (33%) и ФТД-Л-ППА (40%) са значимо повече от пациентите, употребяващи алкохол в групата на БАРН-езикови (5%).

В заключение, в дисертацията са изследвани някои от най-широко проучените рискови фактори за развитие на деменция. Част от тези рискови фактори са модифицируеми и съответно допринасят за бъдещи доказателства, че стратегиите за превенция могат да бъдат начин да повлияят иначе лошата прогноза за развитие на деменция в застаряващата популация.

При различните изследвания за деменция има някои обединяващи противоречиви фактори, които е възможно да опровергават евентуалното установяване на истинска причинно-следствена връзка, касаеща епидемиологичния критерий, че експозицията предшества резултата във времето. Първо, поради коварната поява на нарушенията, свързани с деменция, е предизвикателство да се установят причинно-следствени връзки между рисковите фактори и резултатите. Понастоящем, идентифицирането на конкретен момент на настъпване на деменция е предизвикателство и макар че отчасти може да е възможно с наличните биомаркери, последните са скъпи, изследването им отнема време и изисква провеждането на инвазивни процедури, ограничавайки употребата в общата популация. На второ място, повечето епидемиологични проучвания се провеждат при по-възрастни популации с по-кратко време за проследяване и има малко големи

проспективни дългосрочни проучвания, започващи в средна или в млада възраст, при които предклиничните невропатологични промени са по-малко вероятни да започнат [van der Flier WM et al., 2005]. В допълнение, въпреки че сега знаем много за отделните рискови фактори за деменция, не знаем как те взаимодействат помежду си, нито можем да определим относителната тежест на всеки един от тях за развитието ѝ. Тези въпроси, оправдават необходимостта от по-нататъшни проучвания върху потенциални рискови фактори, техните взаимодействия и времева връзка с проявата на когнитивни увреждания, особено при по-големи проспективни проучвания с по-дълго проследяване.

Важен аспект при изследването на рисковите фактори е, че те могат да се променят с течение на времето [Launer LJ et al., 2005], поради което е важно да се вземе предвид при оценка на рисковия фактор, спрямо резултата. Установено е, че начинът на живот и съдовите рискови фактори оказват влияние върху риска от деменция в средна до напреднала възраст. Рискови фактори като хипертонията и дислипидемията са най-важни в средна възраст, докато диабетът, депресията, физическата и умствена активност влияят на риска от деменция, както в средна възраст, така и в напреднала възраст [Prince et al., 2014]. Изглежда, че съществува зависимост като доза-отговор между броя на рисковите фактори и последващия риск от развитие на деменция и БА, където лицата с няколко едновременно възникващи рискови фактора, са изложени на особено висок риск [Luchsinger JA et al., 2005; Pase MP et al., 2016].

На този етап няма лечение за БА и ФТД, въпреки че деменцията е голямо предизвикателство за общественото здраве. Тъй като продължителността на живота се увеличава и все повече хора доживяват до късна възраст, се очаква разпространението на деменцията да се увеличи драстично. Ако искаме да повлияем на бъдещата поява на деменция, трябва да определим ефективни превантивни мерки. Натрупват се доказателства, че фактори, свързани с начина на живот, са свързани с развитието на деменция, включително за БА и ФТД, което може да доведе до установяване на методи за превенция на тези заболявания.

В епидемиологичните изследвания са идентифицирани няколко отделни рискови фактора за деменция. Тъй като всеки отделен индивид има набор от различни рискови и протективни фактори, подходът за опит за оценка на абсолютните нива на риск на индивида, като се вземат предвид всички негови/нейни характеристики, може да представлява следващата стъпка. Това вече е реалност по отношение на сърдечно-съдовите заболявания, където за лекарите и пациентите са разработени практически инструменти, базирани на резултатите от изследванията. Това може да се направи в бъдеще и за заболяванията, протичащи с когнитивни нарушения и да доведе до намаляване на броя на тези пациентите в световен мащаб.

### 3.4. Невропсихологични изследвания при пациентите с БА и ФТД

При изследваната група пациенти с БА и ФТД бяха проведени детайлни невропсихологични изследвания в отделните подгрупи пациенти. Представени са резултатите от проведената невропсихологична батерия преди и след поставянето на окончателната диагноза след проведеното ликворологично изследване. С цел по-прецизно представяне на получените резултати и установяване на ранни белези на нарушенията установени посредством невропсихологичните тестове ще бъдат анализирани резултатите на пациентите с ЛКН и лек дементен синдром с MMSE над 18т., като при някои пациенти с водещи езикови нарушения е приет MMSE над 16т.

Изследваната група пациенти след ликворологичното изследване с ЛКН и лек дементен синдром се състои от общо n=130 пациента и n=30 здрави контроли. Пациентите с поставена окончателна диагноза БА с общо n=67 (n=10 пациента с БА с късно начало, n=18 с БАРН-типичен; n=15 с БАРН-П; n=16 с БАРН - езиков и n=8 с БАРН-ЗКА). Пациентите с поставена окончателна диагноза ФТД са n=63 (n=44 с ФТД-П; n=6 с ФТД-НФ-ППА; n=9 с ФТД-С-ППА и n=4 с ФТД-Л-ППА).

В автореферата ще бъдат представени резултатите единствено от проведената невропсихологична и невропсихиатрична батерия след ликворологичното изследване.

#### Сравнение на резултатите от невропсихологичните тестове след ликворологичното изследване

В следващите таблици са представени резултатите от проведената детайлна невропсихологична оценка при пациентите с клинично поставена диагноза БА и ФТД в ревизираните подгрупи след ликворологичното изследване.

Таблица 10: Сравнение на резултатите от невропсихологичните тестове след ликворологичното изследване при пациентите с БА и ФТД в отделните подгрупи.

| Диагноза   | БА с<br>късно<br>начало<br>n=10 | БАРН<br>-<br>типич<br>ен<br>n=18 | БАРН<br>-П<br>n=15 | БАРН-<br>езиков<br>n=16 | БАРН<br>-ЗКА<br>n=8 | ФТД-<br>П<br>n=44 | ФТД-<br>НФ-<br>ППА<br>n=6 | ФТД-<br>С-<br>ППА<br>n=9 | ФТД-<br>Л-<br>ППА<br>n=4 |
|--|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  | Mean<br>± SD                    | Mean<br>± SD                     | Mean<br>± SD       | Mean<br>± SD            | Mean<br>± SD        | Mean<br>± SD      | Mean<br>± SD              | Mean<br>± SD             | Mean<br>± SD             |
| Скринингови тестове за определяне на общ когнитивен статус |                                 |                                  |                    |                         |                     |                   |                           |                          |                          |
| MMSE   | 23,90<br>± 2,88                 | 22,83<br>± 3,52                  | 23,00<br>± 3,93    | 19,56<br>± 3,03         | 21,50<br>± 3,12     | 24,43<br>± 3,19   | 22,33<br>± 2,80           | 22,56<br>± 3,40          | 21,25<br>± 5,19          |
| MoCA   | 20,83<br>± 5,19                 | 15,80<br>± 4,78                  | 14,83<br>± 6,27    | 12,50<br>± 3,62         | 13,00<br>± 0,00     | 17,62<br>± 4,72   | 14,00<br>± 1,41           | 19,00<br>± 0,00          | 15,50<br>±<br>10,61      |
| Тестове за вербална еизодична памет                        |                                 |                                  |                    |                         |                     |                   |                           |                          |                          |
| CERAD<br>imm.  | 13,00<br>± 4,54                 | 9,86<br>± 5,59                   | 12,00<br>± 5,53    | 8,73<br>± 3,98          | 12,50<br>± 5,65     | 13,21<br>± 4,66   | 11,00<br>± 5,18           | 8,88<br>± 4,36           | 11,67<br>± 3,79          |

|  |                  |                  |                  |                  |                 |                      |                 |                     |                     |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| Intrusions                                     | 0,67<br>± 0,58   | 1,64<br>± 1,21   | 2,38<br>± 3,34   | 1,00<br>± 1,00   | 1,00<br>± 1,00  | 1,00<br>± 1,41       | 1,00<br>± 0,71  | 2,67<br>± 1,53      | 0,33<br>± 0,58      |
| CERAD<br>d. recall                             | 2,00<br>± 2,33   | 1,43<br>± 1,65   | 2,60<br>± 2,47   | 1,45<br>± 1,70   | 2,83<br>± 2,93  | 2,68<br>± 2,29       | 2,50<br>± 3,51  | 1,00<br>± 1,07      | 1,67<br>± 2,08      |
| CERAD<br>recogn.                               | 15,88<br>±3,83   | 14,64<br>± 2,65  | 15,80<br>± 3,12  | 14,73<br>± 3,50  | 16,17<br>± 2,48 | 16,26<br>± 3,24      | 16,83<br>± 3,31 | 14,75<br>± 2,55     | 14,33<br>± 2,52     |
| Тестове за невербална епизодична памет         |                  |                  |                  |                  |                 |                      |                 |                     |                     |
| Rey recall                                     | 9,00<br>±6,60    | 1,60<br>±4,12    | 5,50<br>±6,29    | 3,71<br>±4,35    | 1,00<br>±0,00   | 9,29<br>±10,41       | 11,25<br>±9,22  | 9,75<br>±6,54       | 19,00<br>±0,00      |
| Тестове за внимание                            |                  |                  |                  |                  |                 |                      |                 |                     |                     |
| TMT A  | 104,86<br>±44,62 | 160,56<br>±112,0 | 167,80<br>±79,69 | 116,00<br>±20,75 |                 | 132,52<br>±<br>88,92 | 76,50<br>±31,82 | 87,71<br>±<br>32,76 | 59,00<br>± 2,83     |
| Digit span<br>forward                          | 5,14<br>± 1,07   | 5,00<br>± 1,18   | 3,88<br>± 0,83   | 4,50<br>± 1,35   | 5,40<br>± 1,14  | 5,00<br>± 1,28       | 4,50<br>± 2,38  | 5,14<br>± 1,21      | 4,00<br>± 3,00      |
| Тестове за изследване на екзекутивните функции |                  |                  |                  |                  |                 |                      |                 |                     |                     |
| Digit<br>symbol<br>90"                         | 15,00<br>± 9,49  | 7,75<br>± 3,62   | 13,00<br>± 1,00  | 12,67<br>± 7,02  |                 | 22,00<br>±<br>12,45  | 31,00<br>± 0,00 | 25,00<br>± 0,00     | 23,00<br>± 0,00     |
| Digit<br>symbol<br>120"                        | 20,80<br>±12,32  | 11,00<br>± 3,74  | 19,67<br>± 4,73  | 16,67<br>± 7,64  |                 | 30,09<br>±<br>16,26  | 43,00<br>± 0,00 | 36,00<br>± 0,00     | 31,00<br>± 0,00     |
| Digit span<br>backward<br>s                    | 4,14<br>± 1,46   | 2,09<br>± 0,70   | 2,00<br>± 0,76   | 2,50<br>± 0,85   | 3,40<br>± 1,52  | 3,03<br>± 1,38       | 2,75<br>± 1,71  | 4,38<br>± 1,06      | 3,00<br>± 3,00      |
| Isaac'sT                                       | 21,70<br>± 6,29  | 21,24<br>± 5,91  | 20,27<br>± 6,79  | 20,58<br>± 3,85  | 23,75<br>± 8,31 | 23,41<br>± 7,18      | 15,83<br>± 5,85 | 12,63<br>± 6,86     | 14,25<br>±<br>10,37 |
| animals 1<br>min                               | 17,22<br>±11,17  | 10,20<br>± 3,63  | 10,08<br>± 5,02  | 8,67<br>± 2,29   | 10,25<br>± 5,78 | 12,08<br>± 7,65      | 7,67<br>± 3,88  | 9,43<br>± 7,04      | 11,33<br>± 8,74     |
| fruits 1<br>min                                | 10,20<br>± 1,92  | 7,73<br>± 3,07   | 7,60<br>± 2,70   | 7,83<br>± 2,93   | 8,83<br>± 5,15  | 7,62<br>± 3,01       | 5,00<br>± 3,61  | 2,00<br>± 0,00      | 7,00<br>± 5,66      |
| instrumen<br>ts 1 min                          | 8,20<br>± 6,02   | 4,82<br>± 2,64   | 4,60<br>± 2,07   | 4,33<br>± 2,25   | 6,60<br>± 0,89  | 4,07<br>± 2,16       | 2,50<br>± 0,71  |                     | 5,00<br>± 1,41      |
| furniture<br>1 min                             | 7,80<br>± 3,27   | 6,18<br>± 1,99   | 6,20<br>± 0,84   | 3,83<br>± 1,17   | 8,00<br>± 3,16  | 5,14<br>± 2,77       | 2,50<br>± 0,71  |                     | 5,50<br>± 3,64      |
| M  | 9,86<br>± 5,24   | 6,50<br>± 5,25   | 6,15<br>± 3,67   | 4,14<br>± 2,97   | 8,86<br>± 4,34  | 7,34<br>± 5,61       | 2,67<br>± 2,08  | 10,60<br>± 6,02     | 5,25<br>± 4,19      |
| K  | 8,60<br>± 5,77   | 5,45<br>± 4,08   | 4,75<br>± 4,30   | 6,67<br>± 3,67   | 10,50<br>± 4,89 | 7,38<br>± 4,26       | 1,50<br>± 0,71  | 11,00<br>± 0,00     | 6,00<br>± 4,24      |
| C  | 7,80<br>± 4,32   | 5,82<br>± 3,87   | 4,43<br>± 4,35   | 3,83<br>± 2,04   | 7,33<br>± 4,08  | 6,36<br>± 3,93       | 2,00<br>± 1,41  | 15,00<br>± 0,00     | 6,50<br>± 6,36      |

|   |                      |                      |                     |                      |                     |                      |                      |                      |                      |
|---|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Stroop read   | 65,29<br>±<br>11,10  | 46,50<br>± 8,86      | 47,00<br>±<br>15,00 | 45,33<br>±<br>19,65  | 28,50<br>±20,5<br>1 | 55,56<br>±<br>12,83  | 82,50<br>± 3,54      | 64,50<br>±<br>12,26  | 49,00<br>±<br>31,11  |
| Stroop color  | 35,86<br>±<br>11,05  | 31,80<br>±<br>11,77  | 29,33<br>±<br>12,06 | 28,67<br>± 9,33      | 29,00<br>±22,6<br>3 | 40,38<br>±<br>11,58  | 62,00<br>± 1,41      | 38,75<br>± 9,95      | 35,50<br>±<br>21,92  |
| Stroop interf   | 11,86<br>± 7,06      | 10,80<br>± 6,39      | 8,67<br>± 6,03      | 9,50<br>± 9,25       | 16,50<br>±19,0<br>9 | 19,93<br>± 9,42      | 38,00<br>± 0,00      | 21,50<br>±<br>13,08  | 17,50<br>±<br>17,68  |
| TMT B   | 199,50<br>±<br>34,68 | 381,50<br>±<br>235,1 | 320,00<br>± 0,00    | 360,50<br>±<br>38,89 |                     | 238,93<br>±<br>137,6 | 170,50<br>±<br>81,32 | 244,17<br>±<br>181,7 | 271,00<br>±<br>244,6 |
| Тестове за изследване на речта и езиковите функции        |                      |                      |                     |                      |                     |                      |                      |                      |                      |
| BNT oral  | 12,14<br>± 2,85      | 12,83<br>± 1,64      | 13,25<br>± 1,91     | 10,82<br>± 2,75      | 10,57<br>± 4,04     | 13,27<br>±1,86       | 9,67<br>±4,18        | 5,25<br>±3,92        | 10,67<br>±4,51       |
| BNT writting  | 14,00<br>± 2,24      | 13,36<br>± 2,06      | 13,20<br>± 1,92     | 11,86<br>± 4,63      | 11,67<br>± 4,93     | 13,50<br>±4,19       | 9,25<br>±6,65        | 7,80<br>±4,38        | 13,50<br>±2,12       |
| BDAE comands  | 14,20<br>± 1,30      | 12,86<br>± 1,95      | 13,75<br>± 2,50     | 10,50<br>± 5,21      | 13,67<br>± 2,31     | 12,61<br>±2,03       | 10,40<br>±3,65       | 12,00<br>±3,03       | 8,33<br>±6,11        |
| BDAE parag. comp  | 9,50<br>± 0,58       | 7,10<br>± 1,73       | 8,33<br>± 2,08      | 8,13<br>± 3,76       | 8,67<br>± 2,66      | 8,04<br>±2,09        | 5,33<br>±3,21        | 5,83<br>±1,60        | 6,00<br>±5,66        |
| BDAE rep.H  | 7,40<br>± 0,89       | 7,70<br>± 0,67       | 8,00<br>± 0,00      | 5,78<br>± 2,22       | 7,00<br>± 2,00      | 6,95<br>±1,84        | 4,33<br>±0,58        | 7,50<br>±0,84        | 7,00<br>±1,41        |
| BDAE rep.L  | 6,40<br>± 1,34       | 6,70<br>± 1,57       | 4,50<br>± 0,71      | 4,22<br>± 2,59       | 5,50<br>± 1,29      | 6,24<br>±1,55        | 2,33<br>±1,15        | 5,00<br>±1,79        | 5,25<br>±2,06        |
| BDAE read comp.   | 7,00<br>± 0,00       | 7,00<br>± 0,00       | 4,00<br>± 0,00      | 4,67<br>± 2,34       | 6,00<br>± 1,15      | 8,12<br>±7,52        | 4,00<br>±1,41        | 4,60<br>±2,07        | 7,00<br>±0,00        |
| PNO   | 43,80<br>±<br>14,25  | 54,00<br>± 3,46      | 53,67<br>± 3,88     | 51,88<br>± 7,55      | 47,33<br>±14,9<br>8 | 47,14<br>±7,99       | 43,50<br>±4,95       | 27,44<br>±16,88      | 41,00<br>±17,91      |
| Рак и октопод   | 39,67<br>±6,81       | 41,27<br>±1,74       | 42,00<br>±0,00      | 42,33<br>±2,07       | 34,25<br>±9,91      | 33,83<br>±12,78      | 32,50<br>±3,54       | 37,50<br>±6,36       | 44,00<br>±0,00       |
| Тестове за изследване на зрително-пространствения праксис |                      |                      |                     |                      |                     |                      |                      |                      |                      |
| Часовник  | 9,14<br>±2,27        | 5,82<br>±2,36        | 6,80<br>±2,39       | 6,00<br>±2,75        | 5,50<br>±6,36       | 8,45<br>±5,40        | 8,67<br>±1,15        | 8,00<br>±1,22        | 5,50<br>±6,36        |
| Rey copy  | 31,50<br>± 4,95      | 14,70<br>±<br>11,77  | 18,60<br>±15,03     | 22,06<br>±3,14       | 6,00<br>± 1,41      | 24,70<br>±<br>11,12  | 23,42<br>± 8,95      | 33,36<br>± 3,83      | 19,00<br>±9,90       |
| Тестове за изследване на разпознаването на емоции         |                      |                      |                     |                      |                     |                      |                      |                      |                      |
| Emotions val.   | 42,00<br>±6,93       | 37,75<br>±6,34       | 43,67<br>±5,77      | 41,89<br>±6,97       | 40,60<br>±7,77      | 41,15<br>±7,09       | 34,50<br>±5,51       | 43,33<br>±3,08       | 46,00<br>±2,65       |

|  |                |                 |                |                |                 |                |                 |                 |                |
|--|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Emotions cat.  | 35,75<br>±4,19 | 30,00<br>±10,64 | 28,33<br>±4,93 | 37,89<br>±6,60 | 35,80<br>±10,52 | 32,75<br>±8,33 | 28,75<br>±13,57 | 33,00<br>±9,63  | 36,00<br>±5,20 |
| Въпросници за определяне на поведенческите нарушения |                |                 |                |                |                 |                |                 |                 |                |
| FBI  | 5,00<br>±2,45  | 11,60<br>±10,95 | 20,36<br>±9,96 | 13,70<br>±8,27 | 20,00<br>±15,19 | 23,94<br>±8,92 | 15,33<br>±5,75  | 25,50<br>±12,18 | 7,00<br>±5,66  |
| NPI  | 2,20<br>±4,92  | 5,80<br>±8,07   | 16,60<br>±5,37 | 6,80<br>±8,76  | 0,00<br>±0,00   | 10,82<br>±8,08 | 0,00 ±<br>0,00  | 0,00<br>±0,00   | 2,00<br>±2,83  |
| GDS  | 2,20<br>±2,28  | 3,60<br>±2,80   | 6,40<br>±2,51  | 2,50<br>±2,95  | 8,00<br>±0,00   | 4,92<br>±4,73  | 5,00<br>± 0,00  | 2,00<br>±0,00   | 2,50<br>±0,71  |
| Въпросници за справяне с ежедневните дейности        |                |                 |                |                |                 |                |                 |                 |                |
| IADL   | 23,40<br>±0,89 | 19,73<br>±4,52  | 15,44<br>±5,39 | 17,40<br>±5,66 | 13,50<br>±6,40  | 17,39<br>±5,90 | 20,67<br>±4,16  | 19,50<br>±5,74  | 18,50<br>±6,36 |
| ADL  | 24,00<br>±0,00 | 23,18<br>±1,83  | 20,56<br>±4,48 | 22,00<br>±4,03 | 21,50<br>±5,00  | 21,59<br>±3,97 | 24,00<br>±0,00  | 21,75<br>±3,30  | 24,00<br>±0,00 |

Резултатите са представени като средни стойности ± стандартни отклонения.

Резултатите от невропсихологичните тестове ще бъдат представени и по домейни на засягане, тъй като подгрупите на пациентите с БА и ФТД са доста специфични и трудни за диагностициране, поради многообразието на отделните клинични диагнози.

### Сравнение на резултатите от тестовете за оценка на общия когнитивен статус

Анализът на резултатите от теста MMSE в отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между групите (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=160) = 85,702$   $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-езиков и БА с късно начало ( $p = 0,003$ ), БАРН-типичен ( $p = 0,007$ ), БАРН-П ( $p = 0,006$ ), ФТД-П ( $p < 0,001$ ), ФТД-НФ-ППА ( $p = 0,041$ ) и ФТД-С-ППА ( $p = 0,030$ ), като от проведеното изследване се демонстрира, че резултатите на пациентите с БАРН-езиков (19,56) са значимо по-ниски в сравнение с тези на БА с късно начало (23,90), БАРН-типичен (22,83), БАРН-П (23,00), ФТД-П (24,43), ФТД-НФ-ППА (22,33) и ФТД-С-ППА (22,56). Сравнението със здравите контроли доказва статистически значима разлика с всички подгрупи с БА и ФТД ( $p < 0,005$ ).

Налична е и статистически значима разлика между пациентите с БАРН-ЗКА и ФТД-П ( $p = 0,029$ ), като тези с БАРН-ЗКА (21,50) демонстрират значимо по-слабо представяне в сравнение с пациентите с ФТД-П (24,43).

От общото съпоставяне на резултатите от теста MMSE прави впечатление, че пациентите с езикови нарушения са се справили по-слабо в сравнение с останалите групи пациенти, като представянето на пациентите с БАРН-езиков е значимо по-незадоволително в сравнение с всички останали групи, като те имат най-нисък резултат от всички.

В сравнение с тях пациентите с ФТД-П са се представили най-добре на теста MMSE от всички изследвани групи.

Проведеното изследване на резултатите от теста MoCA в отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между групите (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=77) = 58,534, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между БА с късно начало и БАРН-езиков ( $p = 0,025$ ), като пациентите с БАРН-езиков (12,50) са се справили значимо по-слабо в сравнение с тези с БА с късно начало (20,83). От сравнението на резултатите с това на здравите контроли се установи статистически значима разлика с всички подгрупи, с изключение на тази на ФТД-С-ППА ( $p = 1,000$ ).

От анализа на резултатите се показва, че пациентите с БАРН-езиков са се справили най-слабо на теста, заедно с пациентите с БАРН-ЗКА, докато пациентите с БА с късно начало са постигнали най-висок резултат.

От общото сравнение на резултатите от теста MoCA прави впечатление, че всички групи пациенти са се представили по-слабо на теста, което най-вероятно се дължи на поголемия брой екзекутивни тестове включени в него.

### **Сравнение на резултатите от тестовете за вербална епизодична памет**

Анализът на резултатите от теста за оценка на вербалната епизодична памет в частта за непосредствено припомняне CERAD imm. при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=139) = 75,355, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и БАРН-типичен ( $p = 0,039$ ), БАРН-езиков ( $p = 0,007$ ) и ФТД-С-ППА ( $p = 0,026$ ), като се доказва, че пациентите с ФТД-П (13,21) са се представили значимо по-добре с теста за непосредствено припомняне, в сравнение с пациентите с БАРН-типичен (9,86), БАРН-езиков (8,73) и ФТД-С-ППА (8,88). При съпоставяне на резултатите на здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички подгрупи с БА и ФТД ( $p < 0,005$ ).

Общият анализ на резултатите в частта за непосредствено припомняне показва, че пациентите с ФТД-П са се представили най-добре в сравнение с всички останали подгрупи, докато тези с БАРН-езиков са постигнали най-нисък резултат.

Проведеното изследване на резултатите от теста за оценка на вербалната епизодична памет в частта за отдалечено припомняне CERAD d.recall. при отделните подгрупи показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=139) = 73,380, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички групи пациенти с БА и ФТД ( $p < 0,05$ ).

Анализът на резултатите от теста за оценка на вербалната епизодична памет в частта за разпознаване CERAD recogn. при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=139) = 50,440, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и ФТД-П ( $p = 0,046$ ), като се доказва, че групата на БАРН-типичен (14,64)

успели да разпознаят значимо по-малко на брой думи в сравнение с групата на ФТД-П (16,26). При сравнение със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички подгрупи ( $p < 0,005$ ).

От общото сравнение на трите части на теста CERAD прави впечатление, че вербална епизодична памет е най-засегната при пациентите с БАРН-типичен, БАРН-езиков и ФТД-С-ППА, като затрудненото справяне с теста при пациентите с БАРН-езиков и ФТД-С-ППА може да се дължи на изразения езиков дефицит или заради наличие на по-изразена хипокампадна атрофия в групите, която да е причина за нарушенията във вербалната епизодична памет. От всички групи пациенти тези с ФТД-П са представили с най-висок резултат по отношение и на трите части на теста, което показва, че те имат най-малко нарушения по отношение на вербалната епизодична памет в сравнение с останалите групи.

### **Сравнение на резултатите за невербална епизодична памет**

Анализът на резултатите от теста за оценка на невербалната епизодична памет, посредством теста за припомняне на сложната фигура на Rey при отделните подгрупи на БА и ФТД, показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=93) = 60,593$ ,  $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между групата на БАРН-типичен и тези с БА с късно начало ( $p = 0,008$ ), БАРН-П ( $p = 0,043$ ), ФТД-П ( $p = 0,004$ ), ФТД-НФ-ППА ( $p = 0,039$ ), ФТД-С-ППА ( $p = 0,007$ ) и ФТД-Л-ППА ( $p = 0,030$ ). От анализа се демонстрира, че пациентите с БАРН-типичен (1,60т.) имат значимо по-ниски резултати в сравнение с останалите групи пациенти с БА с късно начало (9,00т.), БАРН-П (5,50т.), ФТД-П (9,29т.), ФТД-НФ-ППА (11,25т.), ФТД-С-ППА (9,75т.) и ФТД-Л-ППА (19,00т.). По отношение на сравнението с контролната група се установява наличие на статистически значима разлика с всички групи пациенти с изключение на БА с късно начало ( $p = 0,275$ ), ФТД-С-ППА ( $p = 1,000$ ) и ФТД-Л-ППА ( $p = 0,803$ ).

От сравняването по отношението на теста за невербална епизодична памет в отделните групи прави впечатление, че пациентите с БАРН-ЗКА са се представили с най-нисък резултат, което най-вероятно се дължи на наличните зрително-пространствени нарушения при тези пациенти. От друга страна пациентите с ФТД-Л-ППА са се представили най-добре на теста за прерисуване на сложната фигура на Рей.

При съпоставянето на резултатите във всички групи прави впечатление, че всички пациенти с БАРН са се справили с много нисък резултат от теста в сравнение с пациентите с ФТД

При сравняването на двата теста за оценка на паметовите функции се доказва, че тестът за оценка на невербалната епизодична памет е по-дискриминативен в сравнение с този за вербална епизодична памет, което може да се дължи на характерните езикови нарушения в определени групи, затрудняващи справянето с теста за вербална епизодична памет, въпреки липсата на изразен паметов дефицит.

### **Скринингови тестове за оценка на нарушенията във вниманието**

С цел оценяване на нарушенията във вниманието при изследваните групи пациенти бяха приложени тестовите ТМТ-А и Digit span forward.

Анализът на резултатите от теста ТМТ-А при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между резултатите на пациентите с БАРН-П и ФТД-Л-ППА ( $p = 0,041$ ). При анализа на резултатите е видимо, че на пациентите с БАРН-П (167,80 сек.) е отнело значимо повече време да се справят с теста, в съпоставка с пациентите с ФТД-Л-ППА (59,00 сек.), които са се справили за значимо по-кратко време. По отношение на сравнението със здравите контроли се доказва наличие на статистически значима разлика само с пациентите с БАРН-типичен ( $p = 0,001$ ), БАРН-П ( $p = 0,002$ ) и ФТД-П ( $p = 0,001$ ).

От сравняването на резултатите в групите прави впечатление, че на пациентите с БАРН-П им е отнело най-голям период от време да се справят с поставената задача, докато пациентите с ФТД-Л-ППА са се справили за най-кратко време.

Анализът на резултатите от теста Digit span forward при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N = 114) = 47,772$ ,  $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-П и БА с късно начало ( $p = 0,035$ ), БАРН-типичен ( $p = 0,033$ ), БАРН-ЗКА ( $p = 0,034$ ), ФТД-П ( $p = 0,021$ ) и ФТД-С-ППА ( $p = 0,039$ ). От сравнението на резултатите от теста се доказва, че на пациентите с БАРН-П (3,88) са успели да повторят значимо по-малък брой цифри в прав ред в сравнение с пациентите с БА с късно начало (5,14), БАРН-типичен (5,00), БАРН-ЗКА (5,40), ФТД-П (5,00) и ФТД-С-ППА (5,14). От анализа на резултатите на подгрупите на БА и ФТД в сравнение със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички групи пациенти с изключение на тези с ФТД-НФ-ППА ( $p = 0,073$ ) и ФТД-Л-ППА ( $p = 0,070$ ).

От съпоставянето на резултатите в отделните подгрупи прави впечатление, че докато пациентите с БАРН-П са се справили значимо по-зле в сравнение с останалите групи, пациентите с БАРН-ЗКА са се справили най-добре с теста Digit span forward. От резултатите на тестовите за внимание прави впечатление, че пациентите с БАРН-П са се справили с най-нисък резултат и на двата теста в сравнение с всички останали групи. По отношение на тестовите за оценка на вниманието се доказва, че пациентите с БАРН-П имат по-изразени нарушения в сравнение с пациентите с ФТД-П.

### **Скринингови тестове за оценка на ексекютивните функции**

С цел определяне на нарушенията в ексекютивните функции се приложиха тестовите Isaac's T, Digit symbol за 90 и 120 сек, Digit span backwards, Stroop, ТМТ В, както и тестове за семантична (животни, плодове, мебели, инструменти за 1 мин) и фонемна флуентност (думи започващи с „м“, „к“ и „с“ за 1 мин).

Анализът на резултатите от теста ТМТ-В при отделните подгрупи показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие

на статистически значима разлика между здравите контроли и всички останали групи пациенти с изключение на тези с ФТД-НФ-ППА ( $p=0,186$ ) и ФТД-Л-ППА ( $p=0,210$ ).

Анализът на резултатите от теста Stroop в частта за четене при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=82) = 60,627, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и тези с БА с късно начало ( $p=0,002$ ), ФТД-НФ-ППА ( $p=0,041$ ) и ФТД-С-ППА ( $p=0,028$ ), като пациентите с БАРН-типичен (46,50) са успели да прочетат значимо по-малко цветове в сравнение с пациентите с БА с късно начало (65,29), ФТД-НФ-ППА (82,50) и ФТД-С-ППА (64,50). Доказва се и наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-езиков ( $p=0,038$ ), където пациентите с БАРН-езиков (45,33) са се представили значимо по-зле с теста при съпоставка с БА с късно начало. При анализа се установява и значима разлика между групите на ФТД-П и ФТД-НФ-ППА ( $p=0,035$ ), където пациентите с ФТД-П (55,56) са се представили със значимо по-малък брой прочетени думи в сравнение с ФТД-НФ-ППА. От проведеня анализ се показва и наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички останали групи пациенти с изключение на тези с ФТД-НФ-ППА ( $p=0,197$ ).

Съпоставката на резултатите от теста Stroop в частта за назоваване на цветове при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=82) = 58,202, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха статистически значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА и тези с БАРН-типичен ( $p=0,039$ ) и ФТД-П ( $p=0,042$ ), като пациентите с БАРН-типичен (31,80) и ФТД-П (40,38) са успели да назоват значимо по-малко цветове в сравнение с пациентите с ФТД-НФ-ППА (62,00). Демонстрира се и наличие на статистически значима разлика между групите на БАРН-езиков и ФТД-П ( $p=0,042$ ), при които пациентите с БАРН-езиков (28,67) са назовали значимо по-малко цветове в сравнение с пациентите с ФТД-П. От проведеня анализ се показва и наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички останали групи пациенти ( $p < 0,005$ ).

От проведеното изследване на резултатите от теста Stroop в частта за интерференции при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=82) = 48,349, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха статистически значима разлика между здравите контроли и всички останали групи пациенти ( $p < 0,005$ ), с изключение на пациентите с ФТД-НФ-ППА ( $p=0,667$ ), ФТД-С-ППА ( $p=0,064$ ) и ФТД-Л-ППА ( $p=0,099$ ).

Анализът на резултатите от теста Digit span backwards при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=115) = 74,540, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между групите на БАРН-типичен и БА с късно начало ( $p=0,002$ ), ФТД-П ( $p=0,029$ ) и ФТД-С-ППА ( $p=0,001$ ), като се показва, че пациентите с БАРН-типичен (2,09) са успели да назоват значимо по-малко числа в обратен ред, в сравнение с пациентите с БА с късно

начало (4,14), ФТД-П (3,03) и ФТД-С-ППА (4,38). Налична е и статистически значима разлика между групите на БАРН-П, като пациентите с БАРН-П (2,00) също са повторили значимо по-малък брой числа в сравнение с БА с късно начало, ФТД-П и ФТД-С-ППА. От проведеня анализ се установява и значимо по-малък брой назовани числа в обратен ред от пациентите с БАРН-езиков (2,50) в сравнение с пациентите с БА с късно начало ( $p=0,020$ ) и ФТД-С-ППА ( $p=0,003$ ).

От проведеня тест се вижда, че пациентите с БАРН-типичен, БАРН-езиков и БАРН-П са показали най-значимо нарушение по отношение на справянето с теста Digit span backwards. От направеното сравнение със здравите контроли се установява, че се доказва наличие на статистически значима разлика с всички групи пациенти ( $p<0,005$ ).

От направеното изследване на резултатите от теста Isaac's T при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=154)=84,303, p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и БА с късно начало ( $p=0,016$ ), БАРН-типичен ( $p=0,014$ ), БАРН-П ( $p=0,024$ ), БАРН-ЗКА ( $p=0,021$ ), ФТД-С-ППА ( $p=0,025$ ) и ФТД-П ( $p=0,001$ ), като пациентите с ФТД-С-ППА (12,63) са назовали значимо по-малък брой думи в четирите категории в сравнение с останалите групи пациенти. Показва се и наличие на значима разлика между групите на ФТД-П и ФТД-НФ-ППА ( $p=0,017$ ), като пациентите с ФТД-НФ-ППА (15,83) са се справили със значимо по-нисък резултат в сравнение с пациентите с ФТД-П (23,41). От сравнението направено със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички групи пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ). От анализа на резултатите в отделните групи се вижда, че пациентите с ФТД-С-ППА са постигнали значимо по-нисък резултат, в сравнение с останалите групи, докато пациентите с БАРН-ЗКА са постигнали най-висок брой назовани думи.

Проведеният анализ на резултатите от теста за оценка на фонемната флуентност за буквите „м“, „к“ и „с“ при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-езиков ( $p=0,038$ ) и ФТД-НФ-ППА ( $p=0,037$ ) по отношение на фонемната флуентност за буквата „м“, като пациентите с БА с късно начало (9,86) са назовали значимо по-голям брой думи, започващи с буквата „м“, в сравнение с пациентите с БАРН-езиков (4,14) и ФТД-НФ-ППА (2,67). Показва се и статистически значима разлика между БАРН-типичен и БАРН-ЗКА ( $p=0,049$ ) по отношение на фонемната флуентност за буквата „к“, като пациентите с БАРН-типичен са назовали значимо по-малък брой думи, започващи с буквата „к“, в сравнение с другите групи. От изследването на резултатите от трите теста за фонемна флуентност в сравнение със здравите контроли единствено не се установява статистически значима разлика с групата на ФТД-С-ППА за „к“ и „с“ ( $p=1,000$ ). От сравнението на трите теста е видимо, че пациентите с ФТД-НФ-ППА имат най-изразено нарушение, следвани от пациентите с БАРН-езиков, докато пациентите с ФТД-С-ППА са се представили най-добре, в сравнение с всички останали групи.

Анализът на резултатите от теста за семантична флуентност за групите „животни“, „плодове“, „инструменти“ и „мебели“ при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $p < 0,001$ ) за категориите „инструменти“ и „мебели“, като по отношение на категориите за „животни“ и „плодове“ се установи наличие на статистически значима разлика единствено между част от групите със здравите контроли. Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-ЗКА и ФТД-П ( $p = 0,032$ ) по отношение на категорията „инструменти“, като пациентите с БАРН-ЗКА (6,60) са назвали значимо по-голям брой инструменти, в сравнение с пациентите с ФТД-П (2,50). По отношение на семантичната флуентност за „мебели“ се доказва наличие на значима разлика между представянето на пациентите с БАРН-езиков и тези с БАРН-типичен ( $p = 0,022$ ), БАРН-П ( $p = 0,020$ ) и БАРН-ЗКА ( $p = 0,016$ ), като пациентите с БАРН-езиков са успели да назоват значимо по-малко мебели в сравнение с другите групи (3,83), както и между групите на БАРН-типичен и ФТД-НФ-ППА ( $p = 0,046$ ), където пациентите с ФТД-НФ-ППА са постигнали значимо по-слаб резултат (2,50).

Направеното сравнение на представянето на пациентите на теста Digit symbol при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и БАРН-П ( $p = 0,040$  за 90 сек.;  $p = 0,050$  за 120 сек.) и ФТД-П ( $p = 0,003$  за 90 сек. и  $p = 0,003$  за 120 сек.), като пациентите с БАРН-типичен са се справили значимо по-зле в сравнение с пациентите с ФТД-П и БАРН-П, като пациентите с БАРН-типичен са постигнали и най-нисък резултат и на двете отчитания, в сравнение с всички групи пациенти. От изследването на представянето на пациентите, в съпоставка със здравите контроли, се установява наличие на статистически значима разлика ( $p < 0,005$ ) в сравнение с всички групи пациенти, с изключение на пациентите с ФТД-НФ-ППА, ФТД-С-ППА и ФТД-Л-ППА ( $p = 1,000$ ).

От проведените изследвания за установяване на екзекутивните нарушения се определя, че пациентите с БАРН-П са показали значимо по-изразени нарушения, в сравнение с пациентите с ФТД-П, като се установяват и значими нарушения по отношение на справянето с част от тестовете на пациентите с БАРН-типичен.

Липсата на точен профил на екзекутивните нарушения доказва, че поради припокриващите се симптоми и множеството подвидове на БА и ФТД, в някои случаи детайлната невропсихологична оценка не е достатъчна за постигането на диференциална диагноза между различните нозологии. В такива случаи изследването на ликворните биомаркери би било полезно за диференцирането на състояния с подлежаща алцхаймерова патология.

### **Изследване на езиковите нарушения в отделните подгрупи**

С цел изследване на езиковите нарушения в отделните подгрупи бяха приложени тестовете от ВДАЕ, ВNT, РNO и теста Рак и октопод.

Съпоставката на резултатите от теста ВNT устна форма при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на

Крускал-Уолис,  $H(9, N=122) = 63,744, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и тези с БА с късно начало ( $p = 0,009$ ), БАРН-типичен ( $p = 0,002$ ), БАРН-П ( $p = 0,003$ ), БАРН-езиков ( $p = 0,009$ ), БАРН-ЗКА ( $p = 0,023$ ) и ФТД-П ( $p < 0,001$ ), като пациентите с ФТД-С-ППА (5,25) са успели да назоват значимо по-малък брой картини, в сравнение с останалите групи пациенти. Доказва се и наличие на статистически значима разлика между резултатите на БАРН-езиков и БАРН-П ( $p = 0,049$ ) и ФТД-П ( $p = 0,011$ ), където пациентите с БАРН-езиков (10,83) са могли да назоват значимо по-малко на брой картини, в сравнение с пациентите с БАРН-П и ФТД-П. От сравнението с контролната група се установява наличие на статистически значима разлика с всички подгрупи на БА и ФТД ( $p < 0,005$ ).

Проведеният анализ на постигнатите резултати от теста VNT писмена форма при отделните подгрупи на БА и ФТД доказва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=98) = 32,957, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и тези с БА с късно начало ( $p = 0,011$ ), БАРН-типичен ( $p = 0,013$ ) и ФТД-П ( $p = 0,006$ ), като се доказва, че пациентите с ФТД-С-ППА са успели да напишат имената на значимо по-малко на брой картини (7,80) в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-типичен и ФТД-П. От сравнението с контролната група се установява наличие на статистически значима разлика с всички подгрупи на БА и ФТД ( $p < 0,005$ ).

При сравняването на резултатите от теста VNT в писмена и устна форма се демонстрира, че пациентите с диагноза ФТД-С-ППА са имали най-изразено затруднение по отношение на справянето, в сравнение с всички останали групи пациенти.

Анализът на точките от теста PNO при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=102) = 71,623, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между групите на ФТД-С-ППА и БАРН-типичен ( $p < 0,001$ ), БАРН-П ( $p = 0,002$ ), БАРН-ЗКА ( $p = 0,039$ ), БАРН-езиков ( $p = 0,002$ ) и ФТД-П ( $p = 0,002$ ), като пациентите с ФТД-С-ППА са могли да назоват значимо по-малко на брой картини, в сравнение с останалите групи (27,44). Доказва се и наличие на статистически значима разлика между групата на БАРН-типичен и тези на ФТД-П ( $p = 0,029$ ) и ФТД-НФ-ППА ( $p = 0,040$ ), като пациентите с БАРН-типичен (54,00) са назвали значимо по-голям брой картини, в сравнение с пациентите с ФТД-П и ФТД-НФ-ППА. От направената съпоставка с контролната група се установява наличие на статистически значима разлика във всички подгрупи на БА и ФТД ( $p < 0,05$ ). При сравняването на общото представяне по отношение на теста PNO прави впечатление, че най-изразени са нарушенията в групата на ФТД-С-ППА, докато пациентите с БАРН-типичен са постигнали най-висок резултат.

От проведеното изследване на успеваемостта от теста „Рак и октопод“ при отделните подгрупи на БА и ФТД демонстрира наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=72) = 52,333, p < 0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и ФТД-НФ-ППА ( $p =$

0,036), като пациентите с ФТД-НФ-ППА (32,50) са се представили значимо по-зле с теста, в сравнение с пациентите с БАРН-типичен (41,27). От направеното сравнение със здравите контроли единствено не се установява наличие на статистически значима разлика с пациентите с БАРН-П и ФТД-Л-ППА ( $p=1,000$ ), които са се справили с най-високи резултати по отношение на теста. От направената съпоставка в групите се вижда, че пациентите с ФТД-НФ-ППА са се справили с най-слаб резултат, в сравнение с всички останали пациенти.

Сравнението на резултатите от теста ВДАЕ, в частта за разбиране на команди при отделните подгрупи на БА и ФТД, показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, (9, N= 87) =36,377,  $p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ). От анализа на резултатите в групите се вижда, че пациентите с ФТД-Л-ППА са постигнали по-нисък резултат в сравнение с останалите групи (8,33).

Съпоставката на успеваемостта по отношение на теста ВДАЕ в частта за разбиране на параграф при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, Н (9, N= 97) =63,346,  $p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и тези с БАРН-типичен ( $p= 0,036$ ) и ФТД-С-ППА ( $p= 0,013$ ), като пациентите с БА с късно начало са разбрали значимо повече прочетените параграфи (9,50) в сравнение с пациентите с БАРН-типичен (7,10) и ФТД-С-ППА (5,83). Демонстрира се и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и ФТД-С-ППА ( $p= 0,025$ ), където пациентите с ФТД-С-ППА отново са демонстрирали значимо затруднение по отношение на справянето с теста. Показа се и наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ).

Анализът на резултатите от теста ВДАЕ в частта за повторение на фрази с висока и ниска честота при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $p<0,001$ ). Последващите две по две съпоставки между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между групите на ФТД-НФ-ППА и БА с късно начало ( $p= 0,031$ ), БАРН-типичен ( $p= 0,005$ ), ФТД-П ( $p= 0,011$ ) и ФТД-С-ППА ( $p= 0,021$ ), като пациентите с ФТД-НФ-ППА са показали значимо затруднение по отношение на повторението на фрази във висока честота (4,33), в сравнение с останалите групи. Демонстрира се и наличие на значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и БАРН-езиков ( $p= 0,026$ ), където тези с БАРН-езиков (5,78) са показали значимо нарушение по отношение на повтарянето, в сравнение с пациентите с БАРН-типичен.

По отношение на справянето с повторението на фрази с ниска честота се доказва значима разлика между групите на ФТД-НФ-ППА и групите на БА с късно начало ( $p= 0,034$ ), БАРН-типичен ( $p= 0,018$ ), БАРН-ЗКА ( $p=0,050$ ) и ФТД-П ( $p= 0,008$ ), като пациентите с ФТД-НФ-ППА показват изразени затруднения по отношение на повторението на фрази с ниска честота, в сравнение с останалите групи (2,33). Демонстрира се и наличие на значима разлика при сравнението на постигнатите резултати на БАРН-езиков ( $p= 0,030$ ) и ФТД-П ( $p= 0,046$ ), където БАРН-езиков (4,22) са

показали по-ниски резултати от теста. Видима е и статистически значима разлика между групите на БАРН-типичен и ФТД-С-ППА ( $p=0,039$ ), където пациентите с ФТД-С-ППА са се представили значимо по-слабо (5,00), в сравнение с пациентите с БАРН-типичен. От изследването на резултатите се доказва и наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ) с изключение на пациентите с БА с късно начало ( $p=0,068$ ), БАРН-П ( $p=0,700$ ) и ФТД-С-ППА ( $p=0,120$ ) по отношение на фразите с висока честота

Анализът на резултатите от теста ВДАЕ в частта за разбиране на прочетен текст при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=70)=47,561, p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и ФТД-НФ-ППА ( $p=0,045$ ), като пациентите с ФТД-НФ-ППА (4,00) са демонстрирали значимо по-изразени нарушения по отношение на разбиране на прочетен текст в сравнение с пациентите с ФТД-П (8,12). От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с изключение на тези с ФТД-Л-ППА.

От общия анализ на проведените тестове за езикови нарушения се установява, че при различните тестове пациентите с езикови нарушения са се представяли със значимо по-нисък резултат, което е очаквано. От проведените тестове обаче не се установява достатъчно сензитивен, който да разграничи пациентите с БАРН-езиков от пациентите с езикови нарушения в подгрупите на ФТД, поради припокриващите се езикови нарушения. Това отново е в потвърждение на необходимостта от ликворологичен анализ при такъв тип пациенти, в съчетание с детайлната невропсихологична оценка, без която не е възможно да се осъществи диагностиката на пациентите в отделните подгрупи.

### **Тестове за оценка на зрително-пространствените нарушения**

За установяването на зрително-пространствени нарушения в изследваните групи пациенти са използвани теста за прерисуването на сложната фигура на Рей и за рисуване на часовник.

Сравнението на резултатите от теста за прерисуване на сложната фигура на Рей при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=102)=54,826, p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и тези с БА с късно начало ( $p=0,012$ ), ФТД-П (0,036), ФТД-С-ППА ( $p=0,001$ ) и ФТД-Л-ППА ( $p=0,041$ ), като пациентите с БАРН-типичен (14,70) са показали значимо по-слабо представяне при прерисуването на фигурата. При изследването на резултатите е налична и значима разлика в представянето на групите на БАРН-П и пациентите с БА с късно начало ( $p=0,042$ ) и ФТД-С-ППА ( $p=0,002$ ), като пациентите с БАРН-П са постигнали по-нисък резултат по отношение на теста (18,60). От анализа се доказва се наличие на значима разлика между групите на БАРН-езиков и БА с късно начало ( $p=0,040$ ) и ФТД-С-ППА ( $p=0,002$ ), като пациентите с БАРН-езиков са се представили със значимо затруднение по отношение на прерисуването на фигурата (22,06). Демонстрира се и наличие на

статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и тези с БАРН-ЗКА ( $p=0,041$ ), ФТД-П ( $p=0,005$ ) и ФТД-НФ-ППА ( $p=0,004$ ), като пациентите с ФТД-С-ППА са се справили значимо по-добре с прерисуването на фигурата на Рей. От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,001$ ).

Сравнението на резултатите от теста за рисуване на часовник при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=104)=41,364, p<0,001$ ). Последващите две по две изследвания между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и тези с БА с късно начало ( $p=0,013$ ) и ФТД-П ( $p=0,033$ ), както и между пациентите с БА с късно начало и БАРН-езиков ( $p=0,023$ ). От анализа се установява, че пациентите с БАРН-типичен (5,82) и тези с БАРН-езиков (6,00) са се справили значимо по-трудно с теста за рисуване на часовник в сравнение с останалите групи. От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ) с изключение на пациентите с БА с късно начало ( $p=0,255$ ).

Въпреки липсата на статистически значима разлика с останалите групи при съпоставянето на резултатите от двата за оценка на зрително-пространствените нарушения се вижда, че пациентите с БАРН-ЗКА са постигнали най-нисък резултат, в сравнение с всички останали групи.

#### **Тестове за определяне на нарушенията за разпознаването на емоции**

Сравнението на резултатите от теста за разпознаване на емоции при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА и ФТД-С-ППА ( $p=0,025$ ) по отношение на теста за валенсия, като пациентите с ФТД-НФ-ППА (34,50) са показали значимо по-голямо затруднение по отношение на разпознаването на емоции.

От проведенния анализ със съпоставка на резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ).

#### **Въпросници за определяне на наличието на поведенчески нарушения**

За да се определи наличието на поведенчески нарушения в групите са изследвани следните въпросници – NPI, GDS и FBI.

Съпоставянето на резултатите от теста FBI при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=98)=75,183, p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-П ( $p=0,011$ ), БАРН-езиков ( $p=0,043$ ), ФТД-НФ-ППА ( $p=0,010$ ) и ФТД-С-ППА ( $p=0,020$ ), като пациентите с БА с късно начало са показали значимо по-малко нарушения в поведението, в съответствие с останалите пациенти

(5,00). Демонстрира се и наличие на значима разлика между резултатите на пациентите с ФТД-П и тези с БА с късно начало ( $p=0,001$ ), БАРН-типичен ( $p=0,003$ ), БАРН-езиков ( $p=0,010$ ) и ФТД-Л-ППА ( $p=0,041$ ), като пациентите с ФТД-П (23,94) са показали значимо повече нарушения в поведението в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-типичен, БАРН-езиков и ФТД-Л-ППА. От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ).

Изследването на резултатите от теста NPI при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=98)=42,274, p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-П ( $p=0,018$ ) и ФТД-П ( $p=0,036$ ), като пациентите с БАРН-П (16,60) и пациентите с ФТД-П (10,92) са показали най-значими нарушения в поведението от оценката с теста NPI. От направения анализ се доказва и наличие на значима разлика между резултатите на пациентите с БАРН-типичен и БАРН-П ( $p=0,035$ ), където пациентите с БАРН-П са със значимо по-изразени нарушения в поведението, в сравнение с пациентите с БАРН-типичен. От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ) с изключение на пациентите с ФТД-С-ППА и ФТД-НФ-ППА ( $p=1,000$ ).

Проведеният анализ на резултатите от теста GDS при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $H(9, N=98)=53,250, p<0,001$ ). Последващите две по две изследвания между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-П и тези с БА с късно начало ( $p=0,034$ ) и БАРН-типичен ( $p=0,040$ ), като поведенческите нарушения оценени с теста GDS при пациентите с БАРН-П (6,40) са значимо по-изразени в сравнение с останалите групи. От направеното сравнение с резултатите на пациентите със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ) с изключение на пациентите с ФТД-С-ППА и ФТД-НФ-ППА ( $p=1,000$ ).

От проведената съпоставка по отношение на поведенческите нарушения се установява, че пациентите с БАРН-П и ФТД-П са най-тежко засегнати. Поради припокриващия се фенотип при тях, диференциалната диагноза е изключително предизвикателство само на база на резултатите от невропсихологичните изследвания.

### **Въпросници за справянето с ежедневните дейности**

Проведеният анализ на резултатите от тестовете за оценка на справянето с ежедневните дейности при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис,  $p<0,001$ ). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-П ( $p=0,032$ ) по отношение на справянето с ежедневните дейности, като групата на БАРН-П са със значимо по-изразени затруднения.

От съпоставянето на частта за справяне с инструменталните ежедневните дейности се демонстрира наличие на статистически значима между групата на БА с късно начало и тези на БАРН-П ( $p= 0,040$ ), БАРН-ЗКА ( $p= 0,017$ ), БАРН-езиков ( $p= 0,013$ ) и ФТД-П ( $p= 0,028$ ), които показват най-големи затруднения в справянето с ежедневните инструментални дейности.

От направеното сравнение с резултатите на пациентите със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД ( $p<0,005$ ).

#### Анализ на резултатите от проведените невропсихологични тестове по домейни

От съпоставката на получените резултати в отделните тестове се установи, че те не са достатъчно чувствителни по отношение на отдиференцирането на отделите подгрупи, поради което в следващата част на тази глава ще представим проведеният анализ посредством z-score за оценка на нарушенията в отделните домейни на засягане.

Таблица 11: Стойности на z-score в отделните групи по домейни

|           |           | Общ когнитивен статус | Вербална епизодична памет | Невербална епизодична памет | Внимание | Екзекутивни функции | Реч и езикови функции | Зрително-пространствени | Емоции | Нарушения в поведението | Ежедневни дейности |
|-----------|-----------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|----------|---------------------|-----------------------|-------------------------|--------|-------------------------|--------------------|
| ФТД-П     | Valid N   | 44                    | 38                        | 21                          | 32       | 44                  | 34                    | 34                      | 25     | 18                      | 18                 |
|           | Mean      | -9,19                 | -4,70                     | -3,89                       | -5,11    | -4,94               | -6,89                 | -8,49                   | -11,17 | 16,00                   | -4,50              |
|           | Std. Dev. | 5,29                  | 2,95                      | 2,20                        | 4,42     | 1,73                | 5,85                  | 17,41                   | 7,48   | 8,76                    | 4,61               |
| ФТД-Л-ППА | Valid N   | 4                     | 3                         | 2                           | 3        | 4                   | 4                     | 3                       | 3      | 2                       | 2                  |
|           | Mean      | -15,29                | -5,27                     | -1,84                       | -5,16    | -6,73               | -10,42                | -16,27                  | -5,66  | 3,83                    | -2,75              |
|           | Std. Dev. | 7,45                  | 2,11                      | 2,09                        | 5,94     | 2,63                | 8,00                  | 28,45                   | 1,41   | 3,06                    | 3,18               |
| ФТД-С-ППА | Valid N   | 9                     | 8                         | 6                           | 7        | 9                   | 9                     | 9                       | 6      | 4                       | 4                  |
|           | Mean      | -11,32                | -6,74                     | -3,79                       | -4,07    | -5,45               | -18,54                | -2,93                   | -7,92  | 23,33                   | -3,38              |
|           | Std. Dev. | 5,03                  | 2,23                      | 1,38                        | 2,98     | 1,82                | 11,48                 | 3,83                    | 4,32   | 15,28                   | 4,50               |

|                         |           |        |       |       |       |       |       |        |        |       |       |
|-------------------------|-----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|
| ФТД-<br>НФ-<br>ППА      | Valid N   | 6      | 6     | 4     | 4     | 6     | 6     | 5      | 4      | 6     | 3     |
|                         | Mean      | -13,56 | -4,09 | -3,47 | -4,79 | -5,59 | -8,48 | -7,32  | -16,54 | 14,72 | -1,67 |
|                         | Std. Dev. | 1,90   | 2,56  | 1,95  | 2,45  | 1,78  | 5,84  | 3,71   | 7,59   | 6,79  | 2,08  |
| БАРН-<br>типични        | Valid N   | 18     | 14    | 10    | 12    | 17    | 12    | 12     | 8      | 10    | 11    |
|                         | Mean      | -12,45 | -6,01 | -5,51 | -6,33 | -5,18 | -4,98 | -16,75 | -13,91 | 7,00  | -2,55 |
|                         | Std. Dev. | 5,82   | 2,07  | 0,87  | 3,08  | 1,04  | 2,11  | 7,88   | 8,44   | 6,62  | 2,69  |
| БАРН-<br>езикови        | Valid N   | 15     | 11    | 7     | 10    | 13    | 12    | 11     | 9      | 10    | 10    |
|                         | Mean      | -16,70 | -5,91 | -5,07 | -5,60 | -5,77 | -7,46 | -17,97 | -7,03  | 11,97 | -4,30 |
|                         | Std. Dev. | 4,14   | 2,62  | 0,92  | 2,95  | 1,22  | 3,73  | 13,45  | 6,60   | 8,65  | 4,68  |
| БАРН-<br>ЗКА            | Valid N   | 8      | 6     | 1     | 5     | 8     | 8     | 3      | 5      | 4     | 4     |
|                         | Mean      | -12,80 | -4,82 | -5,64 | -2,64 | -5,06 | -9,20 | -23,26 | -8,97  | 19,17 | -6,50 |
|                         | Std. Dev. | 5,07   | 2,38  |       | 2,38  | 1,74  | 4,40  | 22,61  | 10,05  | 16,06 | 5,07  |
| БАРН-П                  | Valid N   | 15     | 15    | 7     | 9     | 15    | 11    | 8      | 3      | 11    | 9     |
|                         | Mean      | -12,00 | -5,11 | -4,69 | -7,38 | -6,07 | -3,93 | -12,95 | -11,35 | 19,48 | -6,00 |
|                         | Std. Dev. | 6,82   | 2,97  | 1,33  | 3,59  | 1,35  | 2,48  | 10,12  | 5,21   | 9,71  | 4,35  |
| БА с<br>късно<br>начало | Valid N   | 10     | 8     | 5     | 7     | 10    | 7     | 8      | 4      | 5     | 5     |
|                         | Mean      | -9,69  | -5,10 | -3,95 | -5,18 | -4,82 | -4,82 | -4,22  | -8,65  | 3,13  | -0,30 |
|                         | Std. Dev. | 4,85   | 2,72  | 1,39  | 3,14  | 1,56  | 5,08  | 11,52  | 5,57   | 2,93  | 0,45  |
| Всички<br>групи         | Valid N   | 159    | 139   | 93    | 119   | 156   | 133   | 123    | 97     | 100   | 96    |
|                         | Mean      | -9,45  | -4,09 | -2,91 | -3,99 | -4,29 | -5,97 | -8,18  | -7,20  | 9,74  | -2,68 |
|                         | Std. Dev. | 6,91   | 3,22  | 2,55  | 3,98  | 2,56  | 6,70  | 13,53  | 7,76   | 10,69 | 3,88  |
| Контрол<br>на група     | Valid N   | 30     | 30    | 30    | 30    | 30    | 30    | 30     | 30     | 30    | 30    |

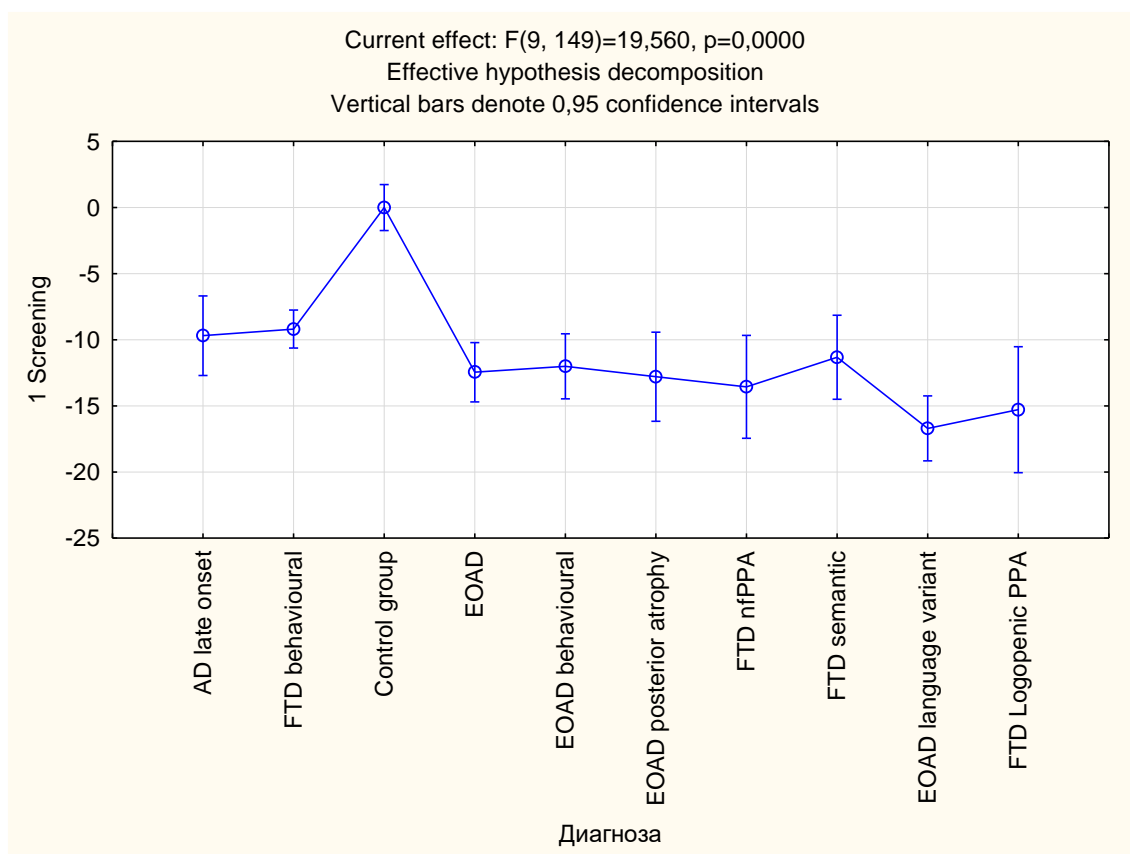
|  |           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|  | Mean      | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|  | Std. Dev. | 0,65 | 0,61 | 1,00 | 0,78 | 0,45 | 0,30 | 0,65 | 0,75 | 0,00 | 0,00 |

### Анализ на резултатите по отношение на оценка на общия когнитивен статус

От проведеният анализ се доказва наличие на статистически значима разлика по отношение на оценката на общия когнитивен статус между отделните подгрупи и здравите контроли ( $p < 0,001$ ).

Установява се и наличие на значима разлика между подгрупите на пациентите с БАРН-езиков и пациентите с БА с ранно начало ( $p = 0,022$ ) и ФТД-П ( $p < 0,001$ ).

Резултатите по отношение на общия когнитивен статус при пациентите с БАРН-езиков е с най-голяма разлика в сравнение в всички изследвани подгрупи пациентите, за разлика от групите на БА с късно начало и ФТД-П, при които се установява най-малко значима разлика в сравнение с контролната група пациенти.



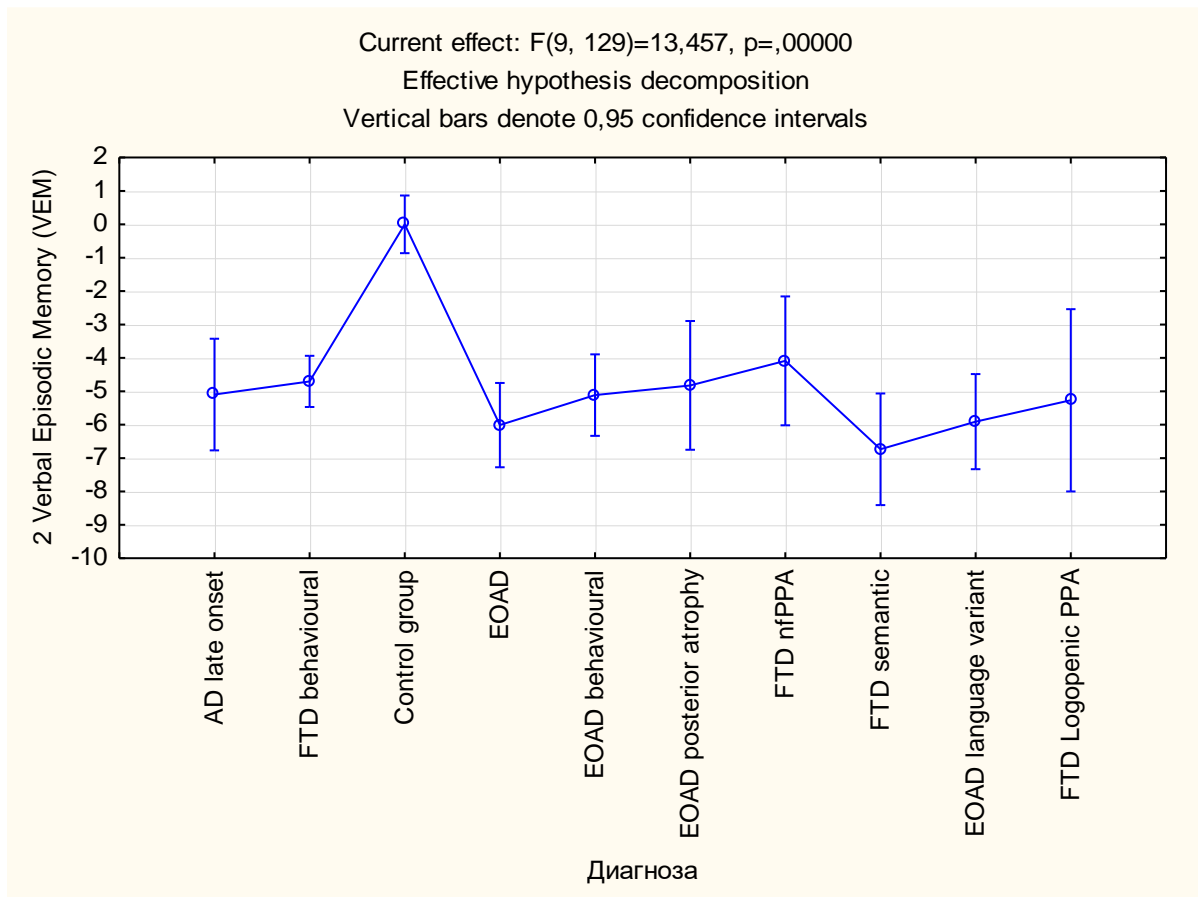
Фигура 37: Резултати от анализа за оценка на общия когнитивен статус

### Анализ на резултатите по отношение на вербалната епизодична памет

От проведеното изследване по отношение на вербалната епизодична памет се доказва наличие на статистически значима разлика между всички групи пациенти и здравите контроли ( $p < 0,001$ ).

При съпоставката на резултатите между отделните групи се установява, че при пациентите с ФТД-С-ППА е налична най-голяма разлика по отношение на получените

резултати в сравнение със здравите контроли, докато в подгрупата на пациентите с ФТД-НФ-ППА разликата с контролната група е най-малка.

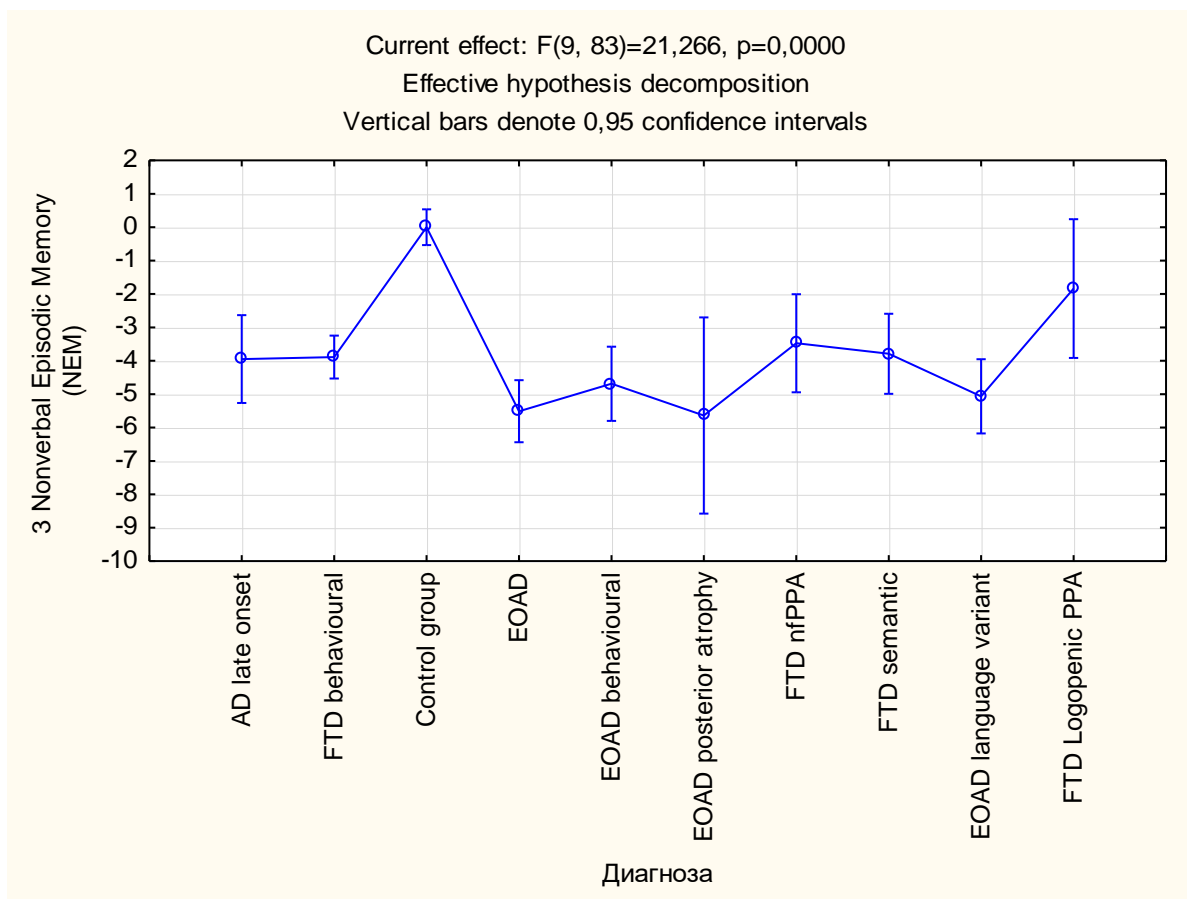


Фигура 38: Резултати от анализа за оценка на вербалната епизодична памет

#### Анализ на резултатите от оценката на невербалната епизодична памет

Проведеният анализ на резултатите от тестовете, оценяващи домейна на невербалната епизодична памет установи наличие на значима статистическа разлика между получените резултати на всички подгрупи пациенти, в сравнение със здравите контроли ( $p<0,05$ ) с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА, при които резултата от проведените тестове за оценка на невербалната епизодична памет не се различават значимо от резултатите на здравите контроли.

При съпоставка на резултатите в отделните подгрупи се установява, че пациентите с БАРН-ЗКА имат най-голяма разлика по отношение на получените резултати в сравнение с контролната група, докато очаквано предвид липсата на статистически значима разлика пациентите с ФТД-Л-ППА имат най-малка разлика по отношение на справянето с тестовете за невербална епизодична памет в сравнение с контролите.



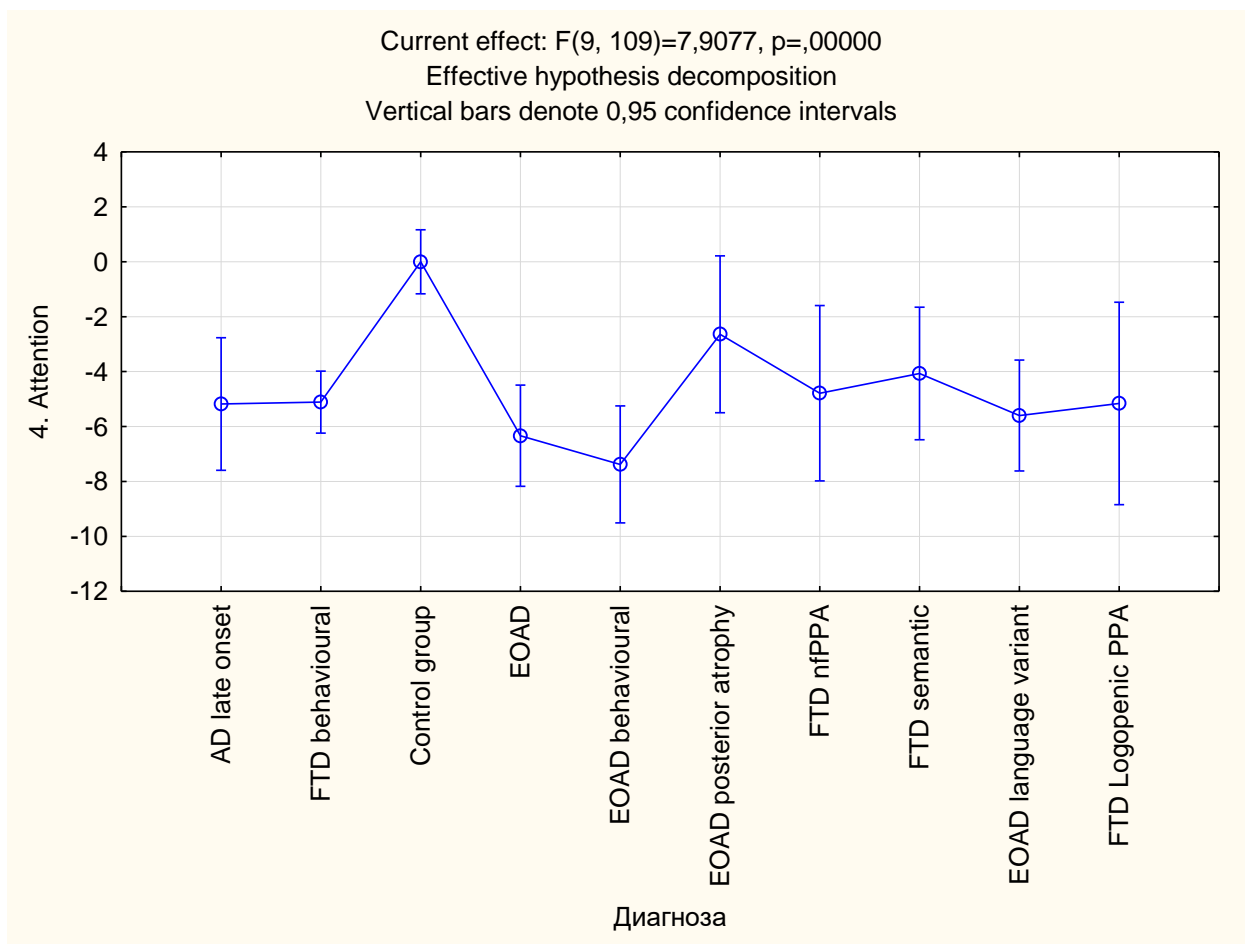
Фигура 39: Резултати от анализа за оценка на невербалната епизодична памет

### Анализ на резултатите за оценка на вниманието

От проведеното изследване на получените резултати за оценка на вниманието се демонстрира наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и пациентите с БА с късно начало ( $p=0,009$ ), ФТД-П ( $p<0,001$ ), БАРН-типични ( $p<0,001$ ), БАРН- П ( $p<0,001$ ) и БАРН-езиков ( $p<0,001$ ). При останалите групи не се доказва наличие на значима разлика по отношение на тестовете за оценка на вниманието в сравнение със здравите контроли.

При сравняване на резултатите между групите с налична статистически значима разлика се установява, че подгрупата на БАРН-П са с най-значима разлика с контролите по отношение на тестовете, следвани от пациентите с БА с късно начало.

От друга страна при пациентите с БАРН-ЗКА се установява най-малка разлика в сравнение с контролите, което означава, че те са се справили най-добре по отношение на тестовете за внимание.

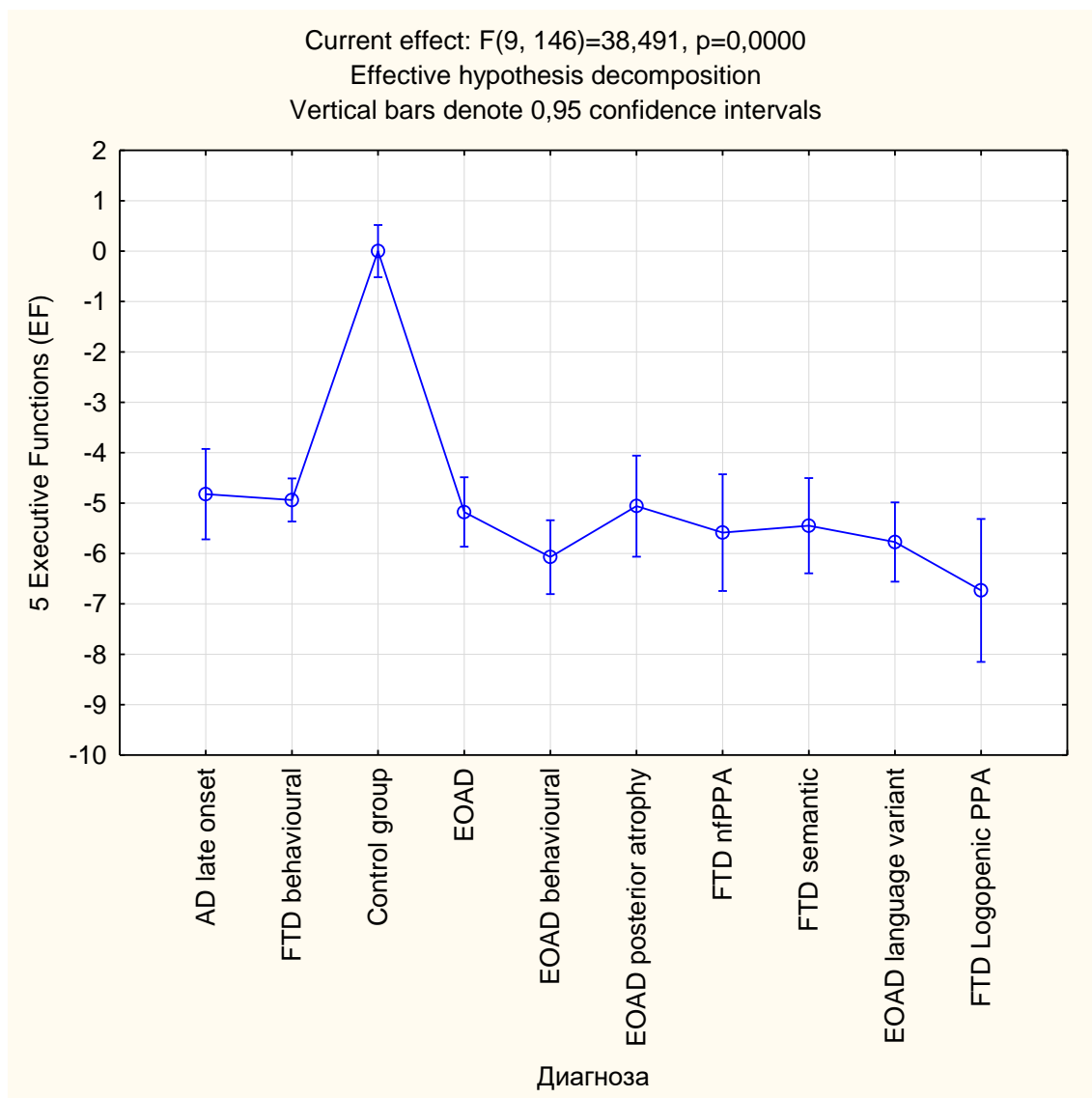


Фигура 40: Резултати от анализа за оценка на нарушенията във вниманието

#### **Анализ на резултатите за оценка на ексекутивните функции**

От проведеното сравнение на получените резултати за оценка на вниманието се доказва наличие на статистически значима разлика между всички подгрупи с БА и ФТД в сравнение със здравите контроли ( $p<0,001$ ).

При съпоставка на получените резултати се установява, че при пациентите в групата на ФТД-Л-ППА се установява най-голяма значима разлика по отношение на справянето с тестовете, което означава, че при тази група пациенти се установява най-значимото нарушения по отношение на справянето с тестовете за ексекутивни функции, докато при пациентите с БА с късно начало се установява най-малка значима разлика.



Фигура 41: Резултати от анализа за оценка на езекутивните функции

### Анализ на резултатите от проведените тестове за оценка на езиковите функции

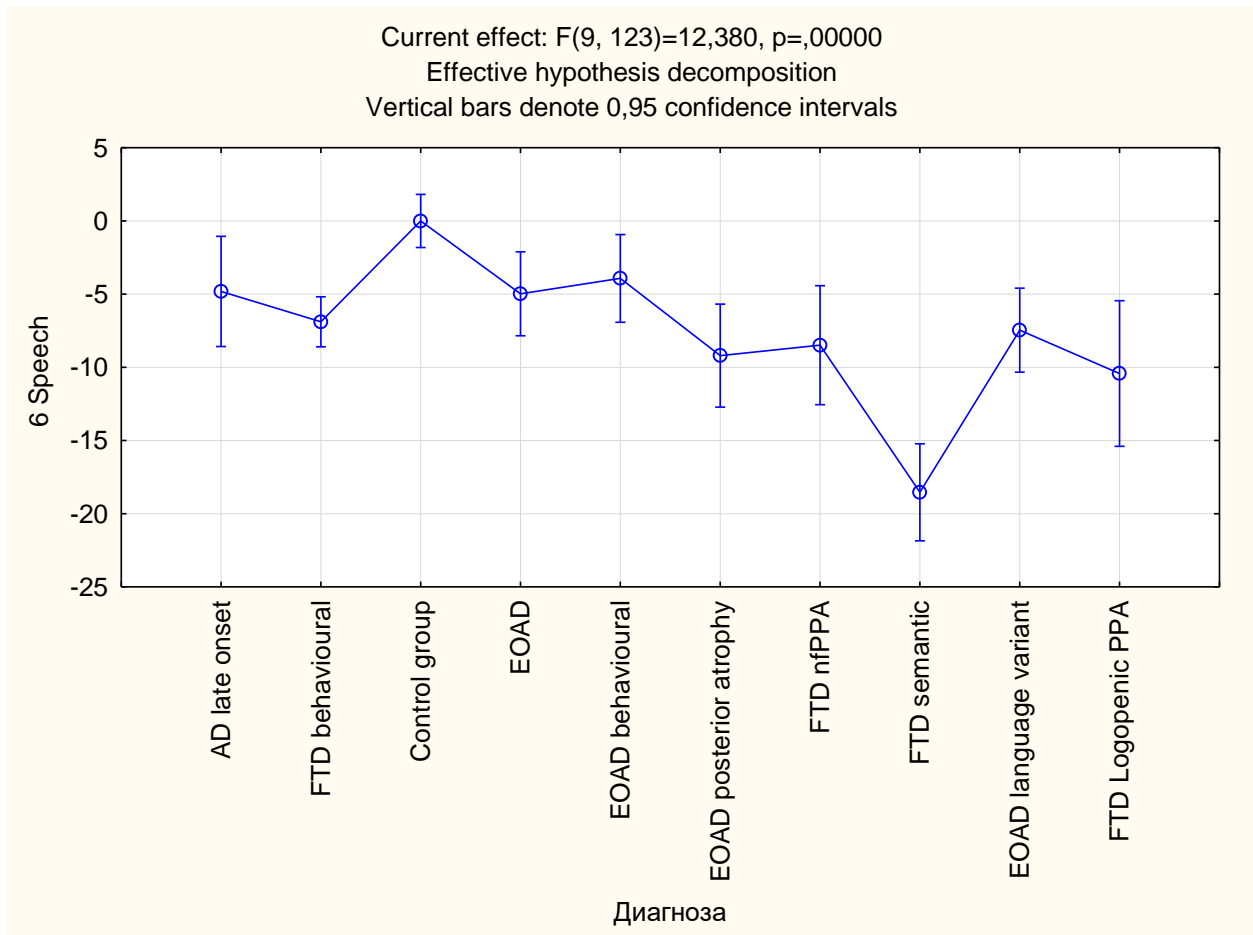
От проведения анализ на получените резултати за оценка на езиковите функции се демонстрира наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички пациенти с водещи езикови нарушения (БАРН-езикови, ФТД-НФ-ППА, ФТД-С-ППА, ФТД-Л-ППА), както и между здравите контроли и пациентите с БАРН-ЗКА и ФТД-П ( $p<0,001$ ).

Не се установява значима разлика по отношение на справянето с тестовете за оценка на езиковите функции между здравите контроли и пациентите с БА с късно начало, БАРН-типични и БАРН-П.

От направеното сравнение се доказва и наличие на статистически значима разлика ( $p<0,05$ ) между резултатите на пациентите с ФТД-С-ППА, които са се представили със значимо по-нисък резултат по отношение на тестовете в сравнение с всички останали групи пациенти. Изключение прави подгрупата на пациентите с ФТД-Л-ППА, при която

разликата в представянето, в сравнение с тази на ФТД-С-ППА не се оценява като значима.

От анализа се установява, че при пациентите с БАРН-П разликата със здравите контроли е най-малка, което означава, че те са се представили най-добре на тестовете за оценка на езиковите функции.

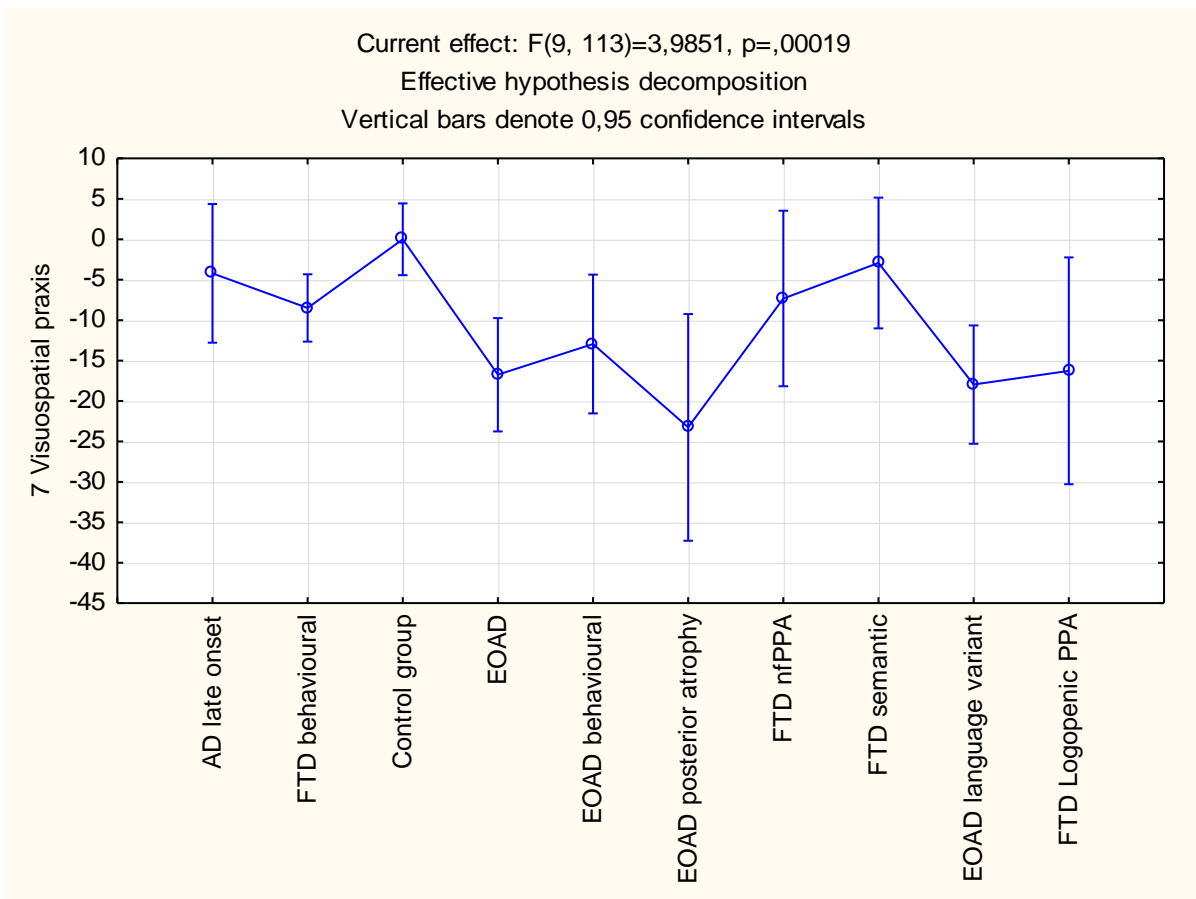


Фигура 42: Резултати от анализа за оценка на езиковите функции

#### **Анализ на получените резултати от оценката на зрително-пространствените способности**

От проведеното изследване на получените резултати за оценка на зрително-пространствените функции се доказва наличие на статистически значима разлика ( $p<0,005$ ) между здравите контроли и пациентите с БАРН-типичен и БАРН-езиков, което означава, че тези групи пациенти са се справили най-зле по отношение на тестовете.

При сравняване на резултатите по групи се установява, че пациентите с БАРН-типичен са се справили с най-голяма разлика, в сравнение със здравите контроли, докато пациентите с ФТД-С-ППА са се справили най-добре по отношение на тестовете.

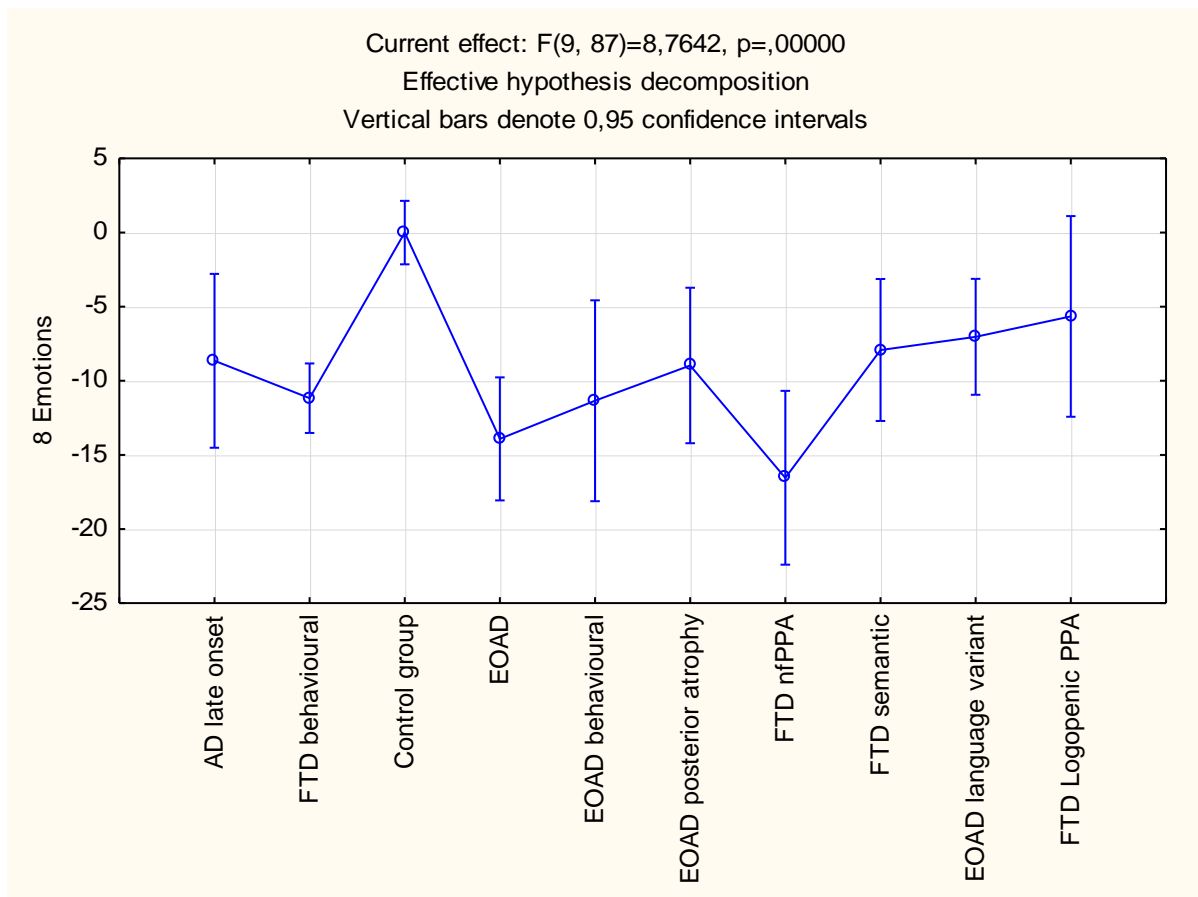


Фигура 43: Резултати от анализа за оценка на зрително-пространствените функции

#### Анализ на резултатите от тестовете за разпознаване на емоциите

От проведеното сравнение на резултатите от теста за способността за разпознаване на емоции се установи наличие на статистически значима разлика ( $<0,001$ ) между здравите контроли и пациентите с ФТД-П, БАРН-типичен и ФТД-НФ-ППА.

От съпоставянето на резултатите по групи се установява, че при групата на ФТД-НФ-ППА са най-изразени нарушенията по отношение на справянето с тестовете за определяне на емоцията, докато пациентите с ФТД-Л-ППА са се справили най-добре с тях.



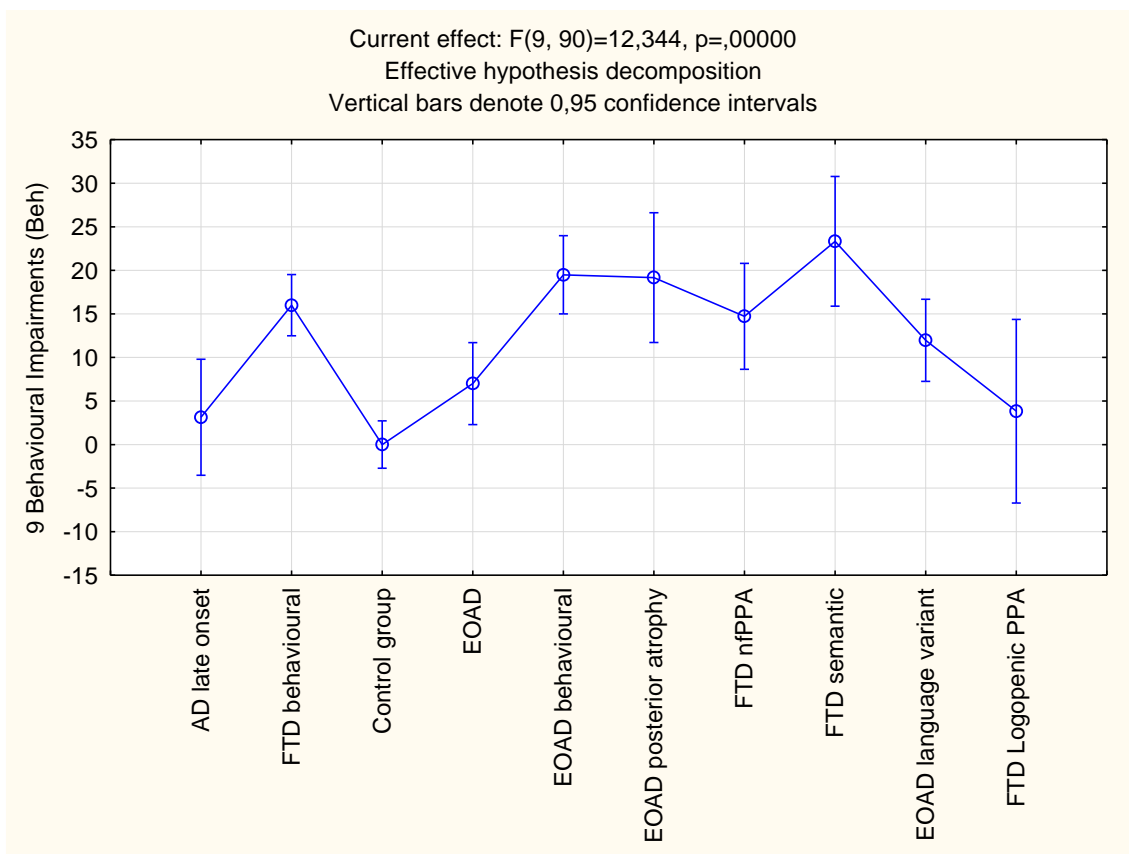
Фигура 44: Резултати от анализа за оценка на способността за разпознаване на емоции

#### **Анализ на резултатите за наличие на поведенчески нарушения**

От проведения анализ на получените резултатите от тестовете за наличие на поведенчески нарушения се установи наличие на статистически значима разлика ( $p<0,05$ ) между здравите контроли и пациентите с ФТД-П, БАРН-П, БАРН-езиков, ФТД-НФ-ППА и ФТД-С-ППА.

От резултатите се демонстрира и наличие на статистически значима разлика ( $p<0,05$ ) между подгрупите на БА с късно начало и тези с ФТД-П, БАРН-П и ФТД-С-ППА, както и между БАРН-типични и ФТД-П, БАРН-П и ФТД-С-ППА.

От сравнението на резултатите в отделните подгрупи по отношение на наличието на поведенчески нарушения се доказва, че поведенческите нарушения са най-изразени в подгрупата на пациентите с ФТД-НФ-ППА, докато при пациентите с БА с късно начало те са най-малко значими.

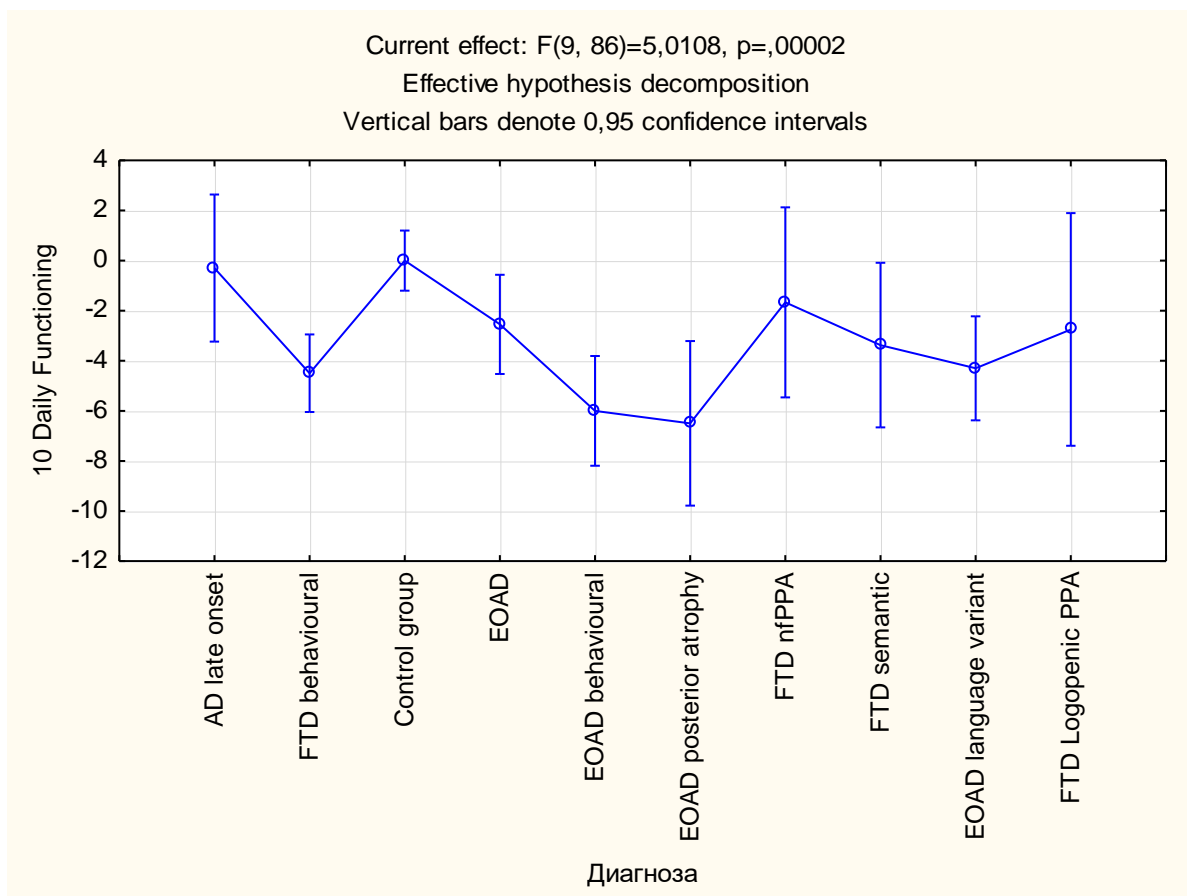


Фигура 45: Резултати от анализа на тестовите за оценка на налични поведенчески нарушения

#### Анализ на резултатите за справяне с ежедневните дейности

От проведеното сравнение на получените резултати от тестовите за оценка на нивото на справяне в ежедневно функциониране се доказва наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и пациентите с ФТД-П, БАРН-П, БАРН-езиков и БАРН-ЗКА ( $p < 0,005$ ).

От съпоставянето на резултатите в групите се установи, че при пациентите с БАРН-ЗКА е налична най-голяма значима разлика в сравнение със здравите контроли, докато при пациентите с БА с късно начало се установяват най-малко затруднения.



Фигура 46: Резултати от анализа на тестовете за оценка на справянето с ежедневните функции

### Обсъждане:

Болестта на Алцхаймер представлява голямо предизвикателство за диференциалната диагноза на ФТД.

Когнитивният профил, свързан с екзекутивни дефицити, заедно с относително съхранени памет и зрително-пространствени функции, представлява част от диагностичните критерии за ФТД-II [Rascovsky et al. 2011]. Въз основа на съществуващите доказателства, диагностичната стойност на невропсихологичния профил изглежда противоречива. Докато Harris и колеги откриват, че изпъкването на дефицитите в екзекутивните функции над други когнитивни области демонстрира най-високата чувствителност на диагностичните характеристики на ФТД-II [Harris et al. 2013], в друго проучване е установено, че същият критерий показва най-ниската чувствителност [Balasa et al. 2015]. Тук трябва да се отбележи, че в последното проучване официалната невропсихологична оценка не е налична за всички пациенти, като по този начин се подчертава важноста на подробна невропсихологична оценка в диагностичния процес на ФТД-II.

Липсата на установени последователни и систематични разлики в невропсихологичните профили между пациентите с ФТД-II и БА, може поне отчасти да се дължи на малкия размер на изследваните извадки и на променливостта в тежестта на заболяването в проучванията, които формират литературата. Тази постулация е

подкрепена от проучване с голяма извадка от пациенти с ФТД-П и пациенти с БА, съпоставени по възраст и тежест на заболяването, при което са наблюдавани значителни разлики между групите пациенти при стандартни невропсихологични тестове още в най-ранните стадии на заболяването. По-конкретно, пациентите с ФТД-П показват по-големи нарушения по отношение на фонемната вербална флуентност и чувствителността към грешки, в сравнение с пациентите с БА, като същевременно превъзхождат тези с БА при тестовете за епизодична памет и скоростта на обработка [Ranasinghe et al. 2016].

Освен това, хетерогенността в клиничните диагностични процедури може да попречи на невропсихологичната диференциация между ФТЛД и БА. Тъй като по-голямата част от проучванията на ФТЛД са проведени с пациенти с клинични диагнози, има само няколко съществуващи проучвания, сравняващи невропсихологичното представяне при патологично потвърдена ФТЛД и БА. В тези проучвания пациентите с ФТЛД като цяло са показали по-ниски нива на представяне на словесната плавност [Liscic et al. 2007, Rascovsky et al. 2002, Ritter et al. 2016, Yoshizawa et al. 2013] и работната памет [Ritter et al. 2016, Yoshizawa et al. 2013], в сравнение с тези с БА. За разлика от тях, се съобщава, че патологично потвърдените пациенти с БА показват по-изразени дефицити при тестове, засягащи епизодичната памет и ориентация [Liscic et al. 2007, Rascovsky et al. 2002, Ritter et al. 2016, Yoshizawa et al. 2013], скорост на обработка [Liscic et al. 2007, Ritter et al. 2016] и зрително-пространствените способности [Rascovsky et al. 2002]. Едно основно ограничение на тези проучвания се отнася до факта, че те често включват както ФТД-П, така и ППА варианти в една и съща група пациенти, като по този начин пренебрегват разликите в техните характерни профили.

Внимателната оценка на модела на когнитивен дефицит на пациентите въз основа на задълбочена невропсихологична оценка представлява важен аспект от диагностичния процес на ФТЛД [Boszoki & Farooq 2009, Harris et al. 2013, Rascovsky & Grossman 2013]. Въпреки това в най-ранните фази на заболяването пациентите с ФТД-П могат да се представят относително добре при структурирана невропсихологична оценка, а проучванията, насочени към идентифициране на пациенти с ФТД-П със стандартни невропсихологични тестове, са дали противоречиви резултати [Wittenberg et al. 2008].

По-голямата част от проучванията, относно диференциалната диагностика на ФТЛД, са фокусирани върху сравняването на ФТД-П и пациенти с БА. Въпреки че всички отделни невропсихологични тестове обикновено не успяват да разграничат тези синдроми на деменция [Hutchinson & Mathias 2007]. Проучванията, оценяващи профила на невропсихологичните симптоми и относителното ниво на дисфункция в различни когнитивни области, дават по-обещаващи резултати. В тези проучвания най-изявените когнитивни дефицити при пациенти с ФТЛД са наблюдавани в областта на екзекутивните функции, езика и социалното познание, докато паметовите и зрително-пространствените функции обикновено са по-добре запазени в сравнение с пациентите с БА [Narciarek & Cosentino 2013, Kramer et al. 2003, Libon et al. 2007, Perri et al. 2005, Yoshizawa et al. 2013]. Въпреки това, конкретно в областта на екзекутивните способности и паметовите функции, ситуацията е подчертано двусмислена, тъй като екзекутивните дефицити също са често срещани при БА, а допълнителна амбивалентност се въвежда от факта, че пациентите с ФТД-П могат също да демонстрират изразен амнестичен синдром [Giovagnoli et al. 2008, Godefroy et al. 2016, Hornberger et al. 2010a, Ramanan et al. 2017].

В тази глава, по-детайлен анализ беше проведен на получените резултати след ликворологичното изследване с цел установяване на сензитивни невропсихологични маркери за диференциална диагноза между отделните подвидове.

### **Скали за оценка на общия когнитивен статус**

Съпоставяне на резултатите от теста MMSE прави впечатление, че пациентите с езикови нарушения са се справили по-слабо в сравнение с останалите групи пациенти, като представянето на пациентите с БАРН-езиков е значимо по-незадоволително в сравнение с всички останали групи, като те имат най-нисък резултат от всички. В сравнение с тях пациентите с ФТД-П са се представили най-добре на теста MMSE от всички изследвани групи. От поведеният скринингов тест MoCA се доказва, че и тук пациентите с БАРН-езиков са се справили най-слабо на теста, заедно с пациентите с БАРН-ЗКА, докато пациентите с БА с късно начало са постигнали най-висок резултат. От общото сравнение на резултатите от теста MoCA прави впечатление, че всички групи пациенти са се представили по-слабо на теста, което най-вероятно се дължи на по-големия брой екзекутивни тестове включени в него.

Резултатите от нашето проучване сочат, че скрининговите скали при пациенти с езиков вариант на БА и ФТД, имат по-нисък резултат, който не отразява реалната тежест на деменцията.

По литературни данни се установява, че тестовете за оценка на когнитивните функции (MMSE и MoCA) не са достатъчно чувствителни, за да осигурят възможност за различаване на пациентите с ФТД-П от тези с БА [Mariel Deutsch et al., 2016]. Не се намират публикации относно сравнението на тези тестове в отделните подгрупи пациенти с ФТД и БА, особено при атипичните форми на БАРН.

### **Оценка на нарушенията в паметовите функции**

Проведеният тест за оценка на нарушенията във вербалната епизодична памет в частта за непосредствено припомняне доказва, че пациентите с ФТД-П са се представили значимо по-добре с теста за непосредствено припомняне, в сравнение с част от пациентите. Общият анализ на резултатите в частта за непосредствено припомняне показва, че пациентите с ФТД-П са се представили най-добре в сравнение с всички останали подгрупи, докато тези с БАРН-езиков са постигнали най-нисък резултат. Анализът на резултатите от теста за оценка на вербалната епизодична памет в частта за разпознаване (CERAD recogn.) показва, че групата на БАРН-типичен са успели да разпознаят значимо по-малко на брой думи в сравнение с групата на ФТД-П. От общото сравнение на трите части на теста CERAD прави впечатление, че вербалната епизодична памет е най-засегната при пациентите с БАРН-типичен, БАРН-езиков и ФТД-С-ППА, като затрудненото справяне с теста при пациентите с БАРН-езиков и ФТД-С-ППА може да се дължи на изразения езиков дефицит или заради наличие на по-изразена хипокампална атрофия в групите, която да е причина за нарушенията във вербалната епизодична памет. От всички групи пациенти тези с ФТД-П са се представили с най-висок резултат по отношение и на трите части на теста, което показва, че те имат най-

малко нарушения по отношение на вербалната епизодична памет в сравнение с останалите групи.

Анализът на резултатите от теста за оценка на невербалната епизодична памет демонстрира, че пациентите с БАРН-типичен имат значимо по-ниски резултати в сравнение с останалите групи пациенти. От сравняването по отношението на теста за невербална епизодична памет в отделните групи прави впечатление, че пациентите с БАРН-ЗКА са се представили с най-нисък резултат, което най-вероятно се дължи на наличните зрително-пространствени нарушения при тези пациенти. От друга страна пациентите с ФТД-Л-ППА са се представили най-добре на теста за прерисуване на сложната фигура на Рей. При съпоставянето на резултатите във всички групи прави впечатление, че всички пациенти с БАРН са се справили с много нисък резултат от теста в сравнение с пациентите с ФТД

При сравняването на двата теста за оценка на паметовите функции може да се заключи, че тестът за оценка на невербалната епизодична памет е по-дискриминативен при езиковите варианти, а тестът за оценка на вербалната памет е по-дискриминативен, в случаите със задна кортикална атрофия

По литературни данни увреждането на епизодичната памет е основният клиничен белег за БА [Morris et al. 2014], докато относителното съхранена епизодичната памет е диагностичен критерий за ФТД-П [Rascovsky et al. 2011]. Различни доказателства за това са предоставени от проучване на Hornberger et al., които установяват, че пациентите с прогресиращ ФТД-П демонстрират забележимо нарушение при много тестове на епизодичната памет, подобно на това, наблюдавано при пациенти с БА. Допълнителни резултати обаче показват, че пациентите с ФТД-П са постигнали по-висок резултат при задачи, изискващи възпроизвеждане на скорошно нарочно запаметена информация, след определен интервал от време (забавено припомняне), както и ориентация за време и място, в сравнение с пациентите с БА [Hornberger et al. 2010a]. Пациентите с ФТД-П са се представили на по-високо ниво в сравнение с пациентите с БА, специално при отсрочено припомняне [Mansoor et al. 2015].

Предполага се, че тестовете за невербална памет могат да осигурят по-висока чувствителност при разграничаване между ФТД и БА, отколкото тези на вербалната памет [Baldock et al. 2016]. Въпреки че увреждането на паметта при ФТД-П традиционно се счита за произтичащо от наличната екзекутивна дисфункция, последните данни показват, че в някои случаи на ФТД-П нарушенията в паметта са независими от екзекутивните функции. Такива пациенти проявяват и истински амнестични нарушения, които не са ясно различими от тези при БА [Bertoux et al. 2016b].

Проучвания, сравняващи директно невропсихологичното представяне на пациенти с НФ-ППА и С-ППА, съобщават, че пациенти с НФ-ППА показват по-големи нарушения при тестове за вербална епизодична памет, повторение и фонемна флуентност в сравнение с тези със С-ППА. За разлика от тях, пациентите с С-ППА обикновено показват по-лошо представяне на тестове за назоваване и задачи, включващи семантична памет, в сравнение с тези с НФ-ППА [Carthey-Goulart et al. 2012, Libon et al. 2009].

Въпреки че нарушение на епизодичната памет не е централна характеристика на синдромите на ППА, голям брой тестове за памет са базирани на езика, като по този

начин поставят пациентите с ППА в неблагоприятно положение, поради техните езикови дефицити [Irish et al. 2016, Kertesz & Harciarek 2014]. Следователно, някои пациенти с ППА биха могли да бъдат погрешно диагностицирани с БА. Съществуват важни доказателства, които да илюстрират, че пациентите с ППА показват по-леки нарушения при тестове на невербалната памет, в сравнение с тестовете за вербалната памет, което по същество различава тези пациенти от пациентите с БА [Irish et al. 2016, Weintraub et al. 2013].

### **Оценка на нарушенията във вниманието**

С цел оценяване на нарушенията във вниманието при изследваните групи пациенти бяха приложени тестовете ТМТ-А и Digit span forward.

Анализът на резултатите от теста ТМТ-А при отделните подгрупи на БА и ФТД показва, че на пациентите с БАРН-П им е отнело най-голям период от време да се справят с поставената задача, докато пациентите с ФТД-Л-ППА са се справили за най-кратко време.

От сравняването на резултатите от теста Digit span forward се доказва, че пациентите с БАРН-П са успели да повторят значимо по-малък брой цифри в прав ред в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-типичен, БАРН-ЗКА, ФТД-П и ФТД-С-ППА. От анализа на резултатите в сравнение със здравите контроли не се установява значима разлика с резултатите на ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА.

От резултатите на тестовете за внимание прави впечатление, че пациентите с БАРН-П са се справили с най-нисък резултат и на двата теста в сравнение с всички останали групи. По отношение на тестовете за оценка на вниманието се доказва, че пациентите с БАРН-П имат по-изразени нарушения, в сравнение с пациентите с ФТД-П.

Разсеяността, или наличието на нарушения по отношение на съсредоточаването са описани при повечето пациенти с ФТД. От публикувани научни статии се установява, че пациентите с ФТД-П обикновено показват нарушения при приложение на теста Digit span forward в сравнение със здравите контроли, като се установява и че правят повече последователни грешки при изпълнението на задачата от пациентите с БА [Torralva T et al., 2009]. По отношение на теста ТМТ-А, макар че този тест за оценка на нарушенията във внимание често се засяга при пациентите с ФТД-П, особено в умерените и тежките стадии на заболяването, той невинаги е достатъчно чувствителен към фините промени в ранната фаза на ФТД-П [Torralva T et al., 2009].

### **Оценка на нарушенията в екзекутивните функции**

С цел определяне на нарушенията в екзекутивните функции се приложиха тестовете Isaac'sT, Digit symbol за 90 и 120 сек, Digit span backwards, Stroop, ТМТ В, както и тестове за семантична (животни, плодове, мебели, инструменти за 1 мин) и фонемна флуентност (думи започващи с „м“, „к“ и „с“ за 1 мин).

Сравнителния анализ на резултатите от теста Stroop в частта за четене установява най-изразени нарушения по отношение на справянето с теста в групите на БАРН-типичен и БАРН-езиков, което е налично и по отношение на теста Stroop в частта за назоваване на цветове по отношение на пациентите с БАРН-езиков.

От проведения тест Digit span backwards се демонстрират най-значими нарушения при пациентите с БАРН- типичен, БАРН-П и БАРН-езиков.

Анализът на резултатите от теста Isaac's T доказва, че пациентите с ФТД-С-ППА са постигнали значимо по-нисък резултат, в сравнение с останалите групи, докато пациентите с БАРН-ЗКА са постигнали най-висок брой назовани думи.

От анализа на трите теста за фонемна флуентност е видимо, че пациентите с ФТД-НФ-ППА имат най-изразено нарушение, следвани от пациентите с БАРН-езиков, докато пациентите с ФТД-С-ППА са се представили най-добре, в сравнение с всички останали групи. Сравняването на резултатите от теста за семантична флуентност при отделните подгрупи доказва най-изразени нарушения при пациентите с БАРН-езиков и ФТД-НФ-ППА.

От друга страна теста Digit symbol установи най-изразени по отношение на справянето в групата на БАРН-типичен.

Като цяло проведените изследвания за установяване на езекутивните нарушения показват, че пациентите с БАРН-П са показали значимо по-изразени нарушения в сравнение с пациентите с ФТД-П, като се установяват и значими нарушения по отношение на справянето с част от тестовете на пациентите с БАРН-типичен.

При съпоставка на получените резултати от тестовете за оценка на езекутивните функции се установява, че при пациентите с ФТД-Л-ППА е налично най-значимо нарушение по отношение на общата оценка на домейна като цяло. По отношение на тестовете е установим значим дефицит при пациентите с БАРН-типичен и БАРН-езиков в сравнение с останалите групи.

Сложни езекутивни тестове (Stroop и TMT-B), които изискват комплексни способности от различни домейни, са трудни за пациентите от всички групи, независимо от относително високия им общ когнитивен статус.

От проведените проучвания до момента е известно, че езекутивните способности са силно свързани с функцията на фронталния лоб [Royall et al. 2002], като езекутивните дефицити традиционно се считат за отличителен белег на невропсихологичната симптоматика при ФТД-П. Въпреки това, голям мета-анализ не успява да идентифицира индивидуални мерки за функциониране на езекутивните функции, които адекватно да разграничават пациентите с ФТД-П и БА [Hutchinson & Mathias 2007]. Освен това се съобщава, че в ранните фази на заболяването някои традиционни езекутивни тестове дори не успяват да разграничат ФТД-П от здравите контроли [Torralva et al. 2009].

Установено е, че с прогресия на заболяването пациентите с ФТД-П показват нарушения при оценка с езекутивни тестове [Hornberger et al. 2008]. Отчитането на качествените характеристики на работата, както и видовете грешки, допуснати от пациентите при невропсихологичните тестове, може допълнително да повиши точността на диференциацията между пациентите с ФТД-П и БА [Thompson et al. 2005]. Например, Libon et al. отбелязват, че въпреки че пациентите с ФТД-П и БА са се представили незадоволително на тест, изискващ когнитивна гъвкавост, по-внимателната оценка на характеристиките на ефективността разкрива разлики между двете групи - докато пациентите с ФТД-П се представят по-бързо от пациентите с БА, те са допуснали повече грешки [Libon et al. 2007]. В друго проучване, изследващо спазването на правила при ФТД-П и БА, беше установено, че докато групите не се различават в общите резултати

по отношение на тестове за оценка на езекутивните функции, групата на ФТД-П е допуснала значително повече грешки при нарушаване на правила от групата на БА [Carey et al. 2008 г.]. Освен това се твърди, че докато при ФТД-П изпълнението на езекутивните задачи се характеризира с първичен дефицит на вниманието и инхибиране на реакцията, при БА лошото представяне на тези задачи до голяма степен се дължи на проблеми с капацитета на краткосрочната памет [Stopford et al. 2012 г.].

### **Оценка на нарушенията в езиковите функции**

С цел изследване на езиковите нарушения в отделните подгрупи бяха приложени тестовите от VDAE, BNT, PNO и теста Рак и октопод.

При сравняването на резултатите от теста BNT в писмена и устна форма се демонстрира, че пациентите с диагноза ФТД-С-ППА са имали най-изразено затруднение по отношение на справянето в сравнение с всички останали групи пациенти, което се установява и от проведеня тест PNO, където пациентите с ФТД-С-ППА са назвали значимо най-малък брой картини в сравнение с всички останали пациенти.

Анализът на резултатите от теста „Рак и октопод“ показва, че пациентите с ФТД-НФ-ППА имат най-изразени нарушения, докато пациентите с БАРН-П и ФТД-Л-ППА са се представили с най-високи резултати по отношение на теста.

Сравнението на резултатите от теста VDAE в частта за разбиране на параграф са показали най-изразени нарушения в групата на пациентите с ФТД-С-ППА, докато по отношение на теста за повторение на фрази с висока и ниска честота се установява, че пациентите с ФТД-НФ-ППА са показали най-значимо затруднение по отношение и на двете части на теста. Получените резултати от теста VDAE в частта за разбиране на прочетен текст показват, че пациентите с ФТД-НФ-ППА отново са демонстрирали по-значими нарушения в сравнение с другите пациенти.

От общия анализ на проведените тестове за езикови нарушения се установява, че при различните тестове пациентите с езикови нарушения са се представяли със значимо по-нисък резултат, което е очаквано. От проведените тестове обаче не се установява достатъчно сензитивен тест, който да разграничи пациентите с БАРН-езиков от пациентите с езикови нарушения в подгрупите на ФТД, поради припокриващите се езикови нарушения. Това отново е в потвърждение на необходимостта от ликворологичен анализ при такъв тип пациенти в съчетание с детайлната невропсихологична оценка, без която не е възможно да се осъществи диагностиката на пациентите в отделните подгрупи.

По литературни данни от невропсихологичната оценка на синдромите на ППА, тестовите, оценяващи различни аспекти на езиковото представяне, са от съществено значение, като следва да се оценяват и невербалните умения [Kertesz & Harciarek 2014]. Въпреки че всички пациенти със синдром на ППА показват влошено представяне на вербалните тестове, естеството на дефицитите при НФ-ППА, спрямо С-ППА се фокусира върху различни аспекти на езиковите възможности. Например, въпреки факта, че почти всички пациенти с ППА демонстрират нарушено представяне при задачи за последователно, непрекъснато говорене, пациентите с НФ-ППА показват по-значителни увреждания на фонемната флуентност, отколкото при тестове за семантична флуентност, докато тези със С-ППА обикновено демонстрират обратния модел [Carthery-Goulart et al.

2012, Marczinski, Kertesz 2006]. Освен това е доказано, че пациентите с С-ППА се представят по-слабо при тестове за семантична флуентност, в сравнение с пациентите с ФТД-П, докато и при двете групи е установено, че се представят сходно при тестове за фонемна флуентност [Laisney et al. 2009]. В допълнение, както пациентите с НФ-ППА, така и тези със С-ППА показват по-тежко нарушена вербална флуентност, в сравнение с пациентите с БА [Marczinski & Kertesz 2006].

### **Оценка на нарушенията в зрително-пространствените способности**

За установяването на зрително-пространствени нарушения в изследваните групи пациенти са използвани теста за прерисуването на сложната фигура на Рей и за рисуване на часовник.

Сравнението на резултатите от теста за прерисуване на сложната фигура на Рей показва най-изразено нарушение при пациентите с БАРН-типичен, БАРН-П и БАРН-езиков, докато пациентите с ФТД-С-ППА са показали най-малко нарушения.

От анализа на резултатите от теста за рисуване на часовник установи, че пациентите с БАРН-типичен и тези с БАРН-езиков са се справили значимо по-трудно с теста за рисуване на часовник в сравнение с останалите групи.

Въпреки липсата на статистически значима разлика с останалите групи при съпоставянето на резултатите от двата за оценка на зрително-пространствените нарушения се вижда, че пациентите с БАРН-ЗКА са постигнали най-нисък резултат в сравнение с всички останали групи, като се установява значимо нарушение по отношение на зрително-пространствени и конструктивни способности.

По литературни данни се установява, че пациенти с НФ-ППА и С-ППА се представят сравнително добре при тестове, засягащи зрително-пространственото функциониране [Carthey-Goulart et al. 2012].

Няколко проучвания са сравнявали зрително-пространствените способности на пациенти с ФТД и БА, но не са открити последователни заключения. Някои от тях установяват сходни увреждания при двете групи пациенти [Gasparini MA et al., 2008], докато други не потвърждават тези открития. Пациентите с БА и ФТД-П обикновено се представят с нарушения в справянето с различните зрително-пространствени тестове вследствие на различни анатомични субстрати и отличителни когнитивни механизми [Possin KL et al., 2011]. Следователно това, което знаем, е, че представянето на пациентите с ФТД-П по отношение на зрително-пространствените задачи обикновено може да бъде по-ниско в резултат на техните екзекутивни нарушения. Очаква се да се появят екзекутивни грешки (персеверативни), а лошите организационни стратегии могат да влошат резултатите при някои сложни задачи, като например копиране на фигурата на Рей.

### **Оценка на способността за разпознаване на емоции**

Сравнението на резултатите от теста за разпознаване на емоции доказва, че пациентите с ФТД-НФ-ППА са показали значимо по-голямо затруднение по отношение на разпознаването на емоции, като изразено нарушения по отношение на справянето с теста се установява и при пациентите с БАРН-типичен вариант, ФТД-П и БАРН-П. Наличието на нарушение по отношение на възможността за разпознаване на емоции при

пациентите с ФТД-НФ-ППА показва, че методиката за разпознаване на емоции (социално познание) затруднява не само пациентите с поведенчески нарушения

От проведени проучвания в най-ранните фази на ФТД-П е установено, че социалното поведение и процесът за комплексно вземане на решения показват почувствителна дискриминативна стойност за диагностициране на пациенти с ФТД-П и разграничаването им от здрави контроли и пациенти с БА [Bertoux et al. 2016a, Funkiewiez и др. 2012, Torralva и др. 2009]. Последните мета-анализи с изследване на способностите за разпознаване на емоции и осъществяването на логическо мислене при ФТД-П подчертават значителни разлики в сравнение с БА [Bora et al. 2015, Bora et al. 2016, Henry et al. 2014]. Тези тестове обаче все още не са широко използвани в клиничната практика, отчасти защото често отнемат време за провеждане и изискват специално обучение на изследващия [Rascovsky & Grossman 2013].

### **Оценка на нарушенията в поведението**

За да се определи наличието на поведенчески нарушения в групите, са изследвани следните въпросници – NPI, GDS и FBI.

Сравнението на резултатите от теста FBI установи значими нарушения при пациентите с ФТД-П и БАРН-П, докато проведеният анализ на резултатите от теста GDS показва най-значими нарушения в групата на пациентите с БАРН-П

От проведеното сравнение по отношение на поведенческите нарушения се установява, че пациентите с БАРН-П и ФТД-П са най-тежко засегнати. Поради припокриващия се фенотип при тях, диференциалната диагноза е изключително предизвикателство само на база на резултатите от невропсихологичните изследвания.

В групите на пациентите с поведенчески нарушения се установява съответно нарушено социално познание (разпознаване на емоции) и изразена невропсихиатрична симптоматика (NPI).

В литературата се докладва, че промените в поведението, които са най-често срещан симптом при ФТД-П, въпреки това те могат да присъстват и при други заболявания, протичащи с деменция [Van der Musselle et al. 2013]. Често срещаните методи за оценка на поведенческите симптоми са или чрез интервюиране на роднини на пациента, или чрез прилагане на въпросници.

Поведенческите симптоми поставят основата на диагностичните критерии за ФТД-П, тъй като пет от шестте диагностични характеристики на възможно ФТД-П се отнасят до поведенчески промени [Rascovsky et al. 2011]. В патологично доказани случаи с ФТД-П ранната апатия и дезинхибирането са отбелязани като най-честите диагностични характеристики [Balasa et al. 2015, Rascovsky et al. 2011]. Въпреки това, поведенческите симптоми могат да се установяват и като ранни и преобладаващи характеристики при БА [Karttunen et al. 2011, Zhao et al. 2016], които могат да се припокриват с поведенческите характеристики, наблюдавани при ФТД-П. Независимо от това, скалите, специално предназначени за измерване на поведенческите характеристики, типични за ФТД-П, могат да осигурят ценно допълнение към когнитивните оценки, фокусирани върху диференциалната диагноза между ФТД-П и БА [Mathias & Morphett 2010].

## **Оценка на нарушенията в справянето с ежедневно функциониране**

Проведеният анализ на резултатите от тестовете за оценка на справянето с ежедневно функциониране демонстрира най-изразени нарушения в групата на БАРН-П по отношение на ежедневно функциониране и при пациентите с БАРН-П, БАРН-ЗКА, БАРН-езиков и ФТД-П по отношение на справянето с ежедневно функциониране.

По отношение на инструменталните активности се установява, че пациентите имат най-изразени значими изменения. Ежедневно функциониране, оценено със съответната методика е изразено ниска при пациентите с БАРН-П, ФТД-П и тези с БАРН-ЗКА и БАРН-езиков. Установяването на тези нарушения е очакван резултат предвид предсказуемият дефицит по отношение на справянето в ежедневието – дезорганизацията, импулсивното дисекзекутивно поведение при ФТД-П и БАРН-П, зрителните и зрително-пространствените нарушения при БАРН-ЗКА.

Установява се, че въпреки високия общ когнитивен статус по скрининговите тестове, пациентите с поведенчески нарушения имат ниско ниво на ежедневно функциониране.

По отношение на ежедневно функциониране в литературата се установяват данни, че пациентите с ФТД-П имат по-изразени нарушения, особено по отношение на оценките на частта за справяне с IADL [Clarissa M. Giebel et al, 2021]

От детайлните невропсихологични изследвания, проведени при кохортата пациенти, можем да заключим, че клиничната диагноза и диференциална диагноза между различните варианти на БА и ФТД, базирана на невропсихологичните изследвания е изключително важна. Нужни са подробни невропсихологични тестове оценяващи различните когнитивни домейни за по-детайлното диференциране на различните варианти на БА и ФТД.

От друга страна, ревизираните клинични критерии не са достатъчни за уточняване на подлежащата патология, дължаща на БА. Това се обяснява, поради голямото разнообразие на клиничните варианти на БА и ФТД, припокриването на фенотипа (клиничен, когнитивен, невропсихиатричен и невроизобразяващ), протеотипа и генотипа при тях, атипичното протичане на голяма част от наследствените форми и наличие на смесени форми. Въпреки огромната роля на биомаркери за доказване на подлежаща патология на БА, диференцирането на различните варианти на БА и ФТД на базата на подробните невропсихологични и невроизобразяващи изследвания остава есенциална.

При подходящо подбрани случаи, ликворните биомаркери подпомагат диагнозата на БА и диференциална диагноза от сродни заболявания. Нужни са допълнителни биомаркери, включително неинвазивни и по-евтини биомаркери, които да допринесат за по-голяма чувствителност и специфичност на диагнозата на различни невродегенеративни заболявания.

### 3.5. Невроизобразяващи изследвания при пациентите с БА и ФТД

В настоящата глава от дисертационния труд са представени резултатите от проведените МРТ изследвания на главния мозък при отделните подгрупи пациенти с ликворологично потвърдена диагноза. При общо n=9 от всички пациенти беше проведен КТ на главен мозък, поради наличие на контраиндикации за провеждане на МРТ (пейсмейкър, метална планка), като при един от пациентите МРТ на главен мозък не се проведе, поради изразена клаустрофобия.

#### Изследване на невроизобразяването при пациентите с БА и ФТД

Поради факта, че различните скали се оценяват по различна бална система, което би затруднило съпоставянето на резултатите от тях, те бяха нормализирани до максимална степен 4.

В следващата таблица са представени резултатите от невроизобразяването след нормализирането на скалите.

Таблица 12: Нормализирани резултати от проведеното невроизобразяване

| Променилива             |          | nMTA<br>L | nMTA<br>R | nFazekas | nAnt<br>Temp<br>L | nAnt<br>Temp<br>R | nFron<br>L | nFront<br>R | nKoedam<br>L | nKoedam<br>R |
|-------------------------|----------|-----------|-----------|----------|-------------------|-------------------|------------|-------------|--------------|--------------|
| ФТД-Л-<br>ППА           | Valid N  | 4         | 4         | 4        | 4                 | 4                 | 4          | 4           | 4            | 4            |
|                         | Mean     | 0,69      | 0,50      | 0,08     | 0,31              | 0,25              | 0,44       | 0,31        | 0,58         | 0,25         |
|                         | Std.Dev. | 0,24      | 0,20      | 0,17     | 0,13              | 0,00              | 0,13       | 0,24        | 0,32         | 0,17         |
| ФТД-П                   | Valid N  | 41        | 41        | 41       | 41                | 41                | 41         | 41          | 41           | 41           |
|                         | Mean     | 0,28      | 0,29      | 0,05     | 0,30              | 0,31              | 0,51       | 0,48        | 0,20         | 0,20         |
|                         | Std.Dev. | 0,24      | 0,24      | 0,14     | 0,24              | 0,25              | 0,19       | 0,19        | 0,20         | 0,18         |
| ФТД-<br>НФ-<br>ППА      | Valid N  | 5         | 5         | 5        | 5                 | 5                 | 5          | 5           | 5            | 5            |
|                         | Mean     | 0,40      | 0,30      | 0,07     | 0,35              | 0,20              | 0,65       | 0,40        | 0,07         | 0,07         |
|                         | Std.Dev. | 0,14      | 0,11      | 0,15     | 0,14              | 0,11              | 0,14       | 0,14        | 0,15         | 0,15         |
| БА с<br>късно<br>начало | Valid N  | 10        | 10        | 10       | 10                | 10                | 10         | 10          | 10           | 10           |
|                         | Mean     | 0,53      | 0,50      | 0,17     | 0,28              | 0,23              | 0,50       | 0,45        | 0,33         | 0,30         |
|                         | Std.Dev. | 0,18      | 0,20      | 0,24     | 0,25              | 0,18              | 0,17       | 0,11        | 0,16         | 0,19         |
| ФТД-С-<br>ППА           | Valid N  | 9         | 9         | 9        | 9                 | 9                 | 9          | 9           | 9            | 9            |
|                         | Mean     | 0,75      | 0,44      | 0,04     | 0,67              | 0,28              | 0,44       | 0,31        | 0,41         | 0,19         |
|                         | Std.Dev. | 0,25      | 0,35      | 0,11     | 0,13              | 0,15              | 0,17       | 0,11        | 0,22         | 0,18         |
| БАРН-<br>езиков         | Valid N  | 14        | 14        | 14       | 14                | 14                | 14         | 14          | 14           | 14           |
|                         | Mean     | 0,27      | 0,23      | 0,02     | 0,34              | 0,23              | 0,45       | 0,29        | 0,55         | 0,31         |



Фигура 47: Резултати от невроизобразяващите скали при пациентите с БА и ФТД.

От проведения анализ за наличието на медиална темпорална атрофия в лявата хемисфера се установява значима разлика при ФТД семантична с БАРН-типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, ФТД-НФ-ППА, ФТД-П, като се установява, че атрофията при пациентите с ФТД-С-ППА е много по-изразена. От сравнението на резултатите за наличие на медиална темпорална атрофия в лявата хемисфера се установява и значима разлика между пациентите с ФТД-Л-ППА и тези с БАРН-типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, ФТД-НФ-ППА, ФТД-П, като при тях атрофията също е значимо по-изразена при пациентите с ФТД-Л-ППА, в сравнение с пациентите с БАРН, ФТД-НФ-ППА и ФТД-П. Определя се и наличие на значима разлика по отношение на медиалната темпорална атрофия в лява хемисфера между БА с късно начало и пациентите с БАРН-типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, като атрофията при БА с късно начало е значимо по-изразена в сравнение с пациентите с БАРН.

По отношение на медиалната темпорална атрофия в дясната хемисфера се доказва значима разлика по отношение на атрофията между групите на БАРН-езиков и ФТД-П, както и между пациентите с ФТД-С-ППА и БА с късно начало, като се установява, че медиалната темпорална атрофия е значимо по-изразена при пациентите с ФТД-С-ППА и БА с късно начало.

От проведения анализ се демонстрира значима разлика по отношение на атрофията на преден темпорален дял в лява хемисфера между групата на ФТД семантична и всички останали подгрупи пациенти, като атрофията при пациентите с ФТД-С е значимо по-изразена. Установява се и значима разлика между БАРН-ЗКА и БАРН-П, БАРН-езиков, ФТД-С-ППА, ФТД-НФ-ППА и ФТД-П, като в този случай пациентите БАРН-ЗКА са със значимо по-малко изразена атрофия, в сравнение с останалите групи.

От разпределението на атрофията на преден темпорален дял в дясна хемисфера се показва значима разлика по отношение на атрофията между пациентите с БАРН-ЗКА и тези с БАРН-П и ФТД-П, като при пациентите с БАРН-ЗКА се доказва значимо по-малко изразена атрофия, в сравнение с останалите групи.

По отношение на наличието на атрофия в задните отдели вляво се установява значима разлика между групите на БАРН-П и БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, ФТД-Л-ППА и ФТД-С-ППА, като в този случай атрофията при пациентите с БАРН-П е значимо по-леко изразена, в сравнение с останалите изброени групи. Налице е и значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА и БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, ФТД-Л-ППА и ФТД-С-ППА, като и тук атрофията в задните отдели вляво при пациентите с ФТД-НФ-ППА е значимо по-малко изразена, в сравнение с изброените групи. Установява се и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-Л-ППА и БАРН-типичен, ФТД-П и БА с късно начало, като атрофията в задните отдели вляво е значимо по-изразена при пациентите с ФТД-Л-ППА.

Съпоставянето на атрофията в задните отдели вдясно доказва наличие на значима разлика между БАРН-ЗКА и ФТД-С-ППА, БАРН- П, ФТД-НФ-ППА и ФТД-П, като при пациентите с БАРН-ЗКА се установява значимо по-изразена атрофия. Демонстрира се и

значима разлика между ФТД-НФ-ППА и БА с късно начало, ФТД-П, БАРН-типичен, БАРН-езиков и БАРН-ЗКА.

От анализа на резултатите в подгрупите се вижда, че по отношение на наличието на атрофия във фронталните дялове вляво има значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА, в сравнение с всички останали групи, като пациентите с ФТД-С-ППА са с значимо по-изразена атрофия във фронталните дялове вляво. Установява се и значима разлика между групите на БАРН-ЗКА и всички останали групи, като пациентите с БАРН-ЗКА имат значимо по-малко атрофия във фронталните дялове вляво, в сравнение с останалите групи.

Анализът на атрофията във фронталните дялове вдясно установява значима разлика между групите на БАРН-ЗКА и всички останали групи, като пациентите с БАРН-ЗКА имат значимо по-малко атрофия в сравнение с останалите групи. Налична е и значима разлика между пациентите с БАРН-П и тези с БАРН-езиков и ФТД-С-ППА, като пациентите с БАРН-П са със значимо по-изразена атрофия, в сравнение с останалите пациенти.

### **Обсъждане:**

МРТ-базиран измервания на атрофията се считат за валидни маркери на състоянието и прогресията на заболяването по няколко причини. Първо, в развитието на БА моделът на невродегенерация е подобен на прогресията на неврофибриларната патология, както е описано от Braak и Braak [McDonald et al. 2009; Vemuri et al. 2009]. По този начин количествените мерки за атрофия са чувствителни към невродегенерация, възникваща при БА. Въпреки че самата атрофия не е специфична за БА, топографският модел на атрофия може да бъде чувствителен и специфичен маркер за БА. Второ, този топографски модел на невродегенерация се припокрива, поне частично, с мозъчните области, отговорни за специфични когнитивни функции, които обикновено са нарушени при БА. Съществуват сериозни доказателства, които предполагат силна корелация между тежестта на атрофията и тежестта на когнитивното нарушение [Vemuri et al. 2009], както и между темповете на промяна в няколко структури (напр, хипокампа атрофия) и промени в когнитивните резултати [Cardenas et al. 2011]. Освен това са разработени няколко скали за оценка и се използват широко за изследване на атрофията [Scheltens et al. 1992]. Визуалните рейтингови скали корелират добре с основната патология на БА и имат висока диагностична точност, спрямо патологично потвърдената диагноза БА [Burton et al. 2009; Westman et al. 2011; Cavallin et al. 2012]. Както се очаква от патологията и клиничната експресия на БА, заболяването обикновено започва и в крайна сметка е най-тежко в свързаните с паметта структури на медиалния темпорален лоб, особено в енториалната кора и хипокампа [Thompson et al. 2003]. Наличието на атрофия в структурите на медиалния темпорален лоб е валидиран кандидат-маркер за ранна диагностика на етапа на ЛКН [Albert et al., 2011; Dubois et al. 2007]. В неотдавнашен мета-анализ медиалната атрофия на темпоралния лоб при амнестично ЛКН също се оказва най-последователният предиктор за прогресия към деменция [Ferreira et al. 2011]. По-късно в заболяването (напр. ЛКН) патологията се разпространява в базалния темпорален лоб и паралимбичните кортикални области [McDonald et al. 2009]. Намалването на сивото мозъчно вещество е идентифицирано в медиалния темпорален лоб (включително

енториална кора, хипокамп, парахипокамп, амигдала и ункус), таламус, цингуларна кора и прекунеус [Yang et al. 2012]. Появата на деменция се дължи на разпространението на атрофията в мултимодални асоциативни неокортикални зони [McDonald et al. 2009; Whitwell et al. 2008a]. В сравнение с ЛКН, пациентите с деменция, дължаща се на БА, са показали значителна атрофия на сивото мозъчно вещество в темпоралните, париеталните, фронталните, цингуларните и инсуларните кортикални зони.

Пациентите с БА с ранно начало, като цяло имат различен профил на структурни невроизобразяващи промени, в сравнение с пациентите с БА с късно начало, вероятно дължащ се на наличието на неамнестични подтипове. За неамнестичните подтипове на БА с ранно начало, проучванията демонстрират различия в степента и разпространението на атрофичния процес в сивото вещество на задните части на мозъка, в сравнение с по-изразена атрофия в медиалните темпорални региони при БА с късно начало [Mendez, 2012]. При неамнестичните подтипове на БА с ранно начало, МРТ на глава показва темпоро-париетална атрофия и сравнително съхранени хипокампи [Whitwell et al., 2011]. Други проучвания откриват двустранно засягане на припокриващи се региони на париеталния и задния темпорален лоб при прогресивна логопенична афазия и задна кортикална атрофия [Migliaccio et al., 2009]. Въпреки това, при прогресивната логопенична афазия има изтъняване на лявата задна темпорална, инферопариетална, медиално-темпорална и задната сингуларна област [Rohrer et al., 2012], а при задна кортикална атрофия има по-голямо участие на дясната париетална област и двустранно на окципиталните дялове [Mendez, 2012]. В обобщение, въпреки наличието на припокривания в париеталния неокортекс, съществуват ясни различия между отделните подтипове с по-голямо участие на горния темпорален дял при прогресивна логопенична афазия, билатералните окципито-париетални области при задна кортикална атрофия и билатералните медиално-темпорални и задни париетални области при типичната амнестична БА с ранно начало. Пациентите с БА с ранно начало не само показват по-тежка кортикална атрофия, но също така имат по-изразен глюкозен хипометаболизъм, в сравнение с пациентите с БА с късно начало [Mendez, 2012].

Възможността да се разграничи ФТД от БА е клинично важна и последните проучвания показват, че атрофията или кортикалното изтъняване на задния цингулус, задните темпорални и париетални области е характерно за патологията на БА, независимо от клиничната диагноза и следователно е полезно за разграничаването на тези с атипична БА (които могат да включват ФТД-П или прогресивна афазия) от тези с патология на ФТД [Lehmann M et al., 2010; Whitwell JL et al., 2009; Migliaccio R et al., 2009]. Клинично обаче е малко вероятно да бъдат налични проучвания на VBM или дебелина на кората, поради което са разработени по-прости техники като визуални скали, които могат да помогнат за разграничаване на ФТД и БА [Davies RR et al., 2009]. Разработват се по-усъвършенствани методи, използващи техники като поддържащи векторни машини, които позволяват автоматично класифициране на пациентите в ФТД или БА групи с малко необходимо потребителско въвеждане [Kloppel S et al., 2008]. Друга възможност е да се използват векторно машинно базирани МРТ анализи, които интегрират сивото вещество и дифузно тензорно изобразяване (DTI), което показва точна патологична или ликворно-дефинирана ФТД и БА [Avants BB et al., 2010]. Различен инструмент за невроизобразяване, който точно разграничава ФТД от БА, е

перфузионната МРТ с артериално центрифугиране (ASL), която разкрива неинвазивно количествено определяне на мозъчния кръвен поток, без използването на йонизиращо лъчение, както при SPECT или PET [Hu WT et al., 2010]. Пациентите с БА патологично могат да бъдат определени и с помощта на амилоидно молекулярно невроизобразяване (напр. PIB-PET) [Rabinovici GD et al., 2007], но употребата на такива сканирания е ограничена до няколко големи изследователски центъра.

Една от най-новите концепции, които се появяват в последните невроизобразяващи проучвания на ФТД, използвайки техниката на fMRI в състояние на покой, е идеята, че ФТД се причинява от дегенерация в специфични вътрешни мрежи за функционална свързаност, които са селективно уязвими към патологии на ФТД [Seeley WW et al., 2009]. В съответствие с по-ранни констатации от VBM в структурни МРТ проучвания на ФТД-П, fMRI проучвания в състояние на покой показват отслабена свързаност в предната „изпъкваща“ мрежа на гръбначния преден цингулум и фронтинсуларната кора, която има връзка със субкортикални и лимбични структури [Zhou J et al., 2010]. Тези открития са свързани със специфични невропатологични находки [Seeley WW et al., 2006] и в бъдеще следва да се изследва възможността конкретни патологични подтипове да бъдат свързани със специфична и отчетлива дегенерация на невронната мрежа.

В настоящата глава на дисертационния труд бяха представени резултатите от проведените МРТ изследвания на главния мозък при отделните подгрупи пациенти с ликворологично потвърдена диагноза.

От проведеното невроизобразяване се установява, че пациентите с ФТД-С-ППА има най-изразена корова атофия в медиалния темпорален дял, както по отношения на лявата, така и на дясната хемисфера. Наличието на по-изразена медиална темпорална атрофия се свързва с амнестичен синдром. От проведените детайлни невропсихологични изследвания на пациентите беше установено наличие на нарушения по отношение на тестовете за вербална епизодична памет при пациентите с ФТД-С-ППА, което беше интересна находка и може да се обясни с установената от невроизобразяването медиална темпорална атрофия.

Прави впечатление наличието на изразени поведенчески нарушения при пациентите с ФТД-НФ-ППА. От проведените невроизобразявания се установява, че фронтално вляво атрофията е най-изразена именно в групата на пациентите с ФТД-НФ-ППА, което може да обясни демонстрираните нарушения в поведението.

От проведените невроизобразяващи изследвания прави впечатление, че пациентите с БАРН-П имат по-изразена фронтална атрофия, в сравнение с пациентите с ФТД-П. По отношение на проведените тестове за оценка на егзекутивните функции се установява, че пациентите с БАРН-П са показали значимо по-изразени нарушения, в сравнение с пациентите с ФТД-П, което може да се обясни с установената по-изразена атрофия при тях. Въпреки това по отношение на поведенческите тестове пациентите не са проявили изразена диференциация с пациентите с ФТД-П. Диференциацията между тези две диагнози е много затрудняваща, поради общата симптоматика с припокриващ се невропсихологичен профил. Именно при такъв тип диагнози изследването на ликворните биомаркери е необходимо.

Невроизобразяващите проучвания показват, че атрофията на медиален темпорален лоб е характерна не само при БА с късно начало, но се наблюдава в значителна степен при ФТД-С-ППА и ФТД-Л-ППА. Интересно е, че се установява най-слабо изразена атрофия на медиален темпорален лоб при пациенти с БАРН-езиков вариант и БАРН-П. Най-изразената атрофия на преден темпорален лоб се установява при пациенти с ФТД-С-ППА, ФТД-П и БАРН-П. Най-изразена фронтална атрофия се установява при НФ-ФТД и БАРН-П. Интересен е също фактът, че фронталната атрофия е по-изразена при БАРН-П, отколкото ФТД-П. Задна кортикална атрофия е най-малко установена при БАРН-П.

Диференциалната диагноза на ФТД и БА е трудна поради припокриването на клиничните симптоми. Структурния-магнитен резонанс (sMRI) показва отчетлива мозъчна атрофия и потенциално помага при тяхното диференциране.

Идеалната диагностика с помощта на невроизобразяване за клинична употреба трябва да бъде обективна, икономична, проста и ефективна. Поради това много проучвания възприеха инструменти за автоматично сегментиране на мозъка за идентифициране на ФТД и БА чрез машинно обучение. Тепърва тези модели трябва да бъдат обучени посредством голям брой висококачествени и еднакво получени невроизобразявания, което е голямо предизвикателство, предвид по-ниската честота на пациентите с ФТД в населението [Qun Yu et al., 2021].

### **3.6. Представяне на клинични случаи на неврологични заболявания протичащи с деменция с данни от проведено изследване на ликворни биомаркери:**

#### **Първият генетично верифициран случай на пациент с Бета-пропелер протеин-асоциирана невродегенерация (BPAN) в България - клинично представяне и ликворни биомаркери:**

Невродегенерацията с натрупване на желязо в мозъка (NBIA) са група наследствени неврологични разстройства с натрупване на желязо, които се характеризират с екскреторно натрупване на желязо в базалните ганглии (най-често в globus pallidus и/или substantia nigra). Клинична картина, включваща екстрапирамидни симптоми, когнитивно нарушение, пирамидни белези, оптична атрофия или дегенерация на ретината. Възрастта на началото на заболяването варира от ранна детска възраст до късна зряла възраст. Осем от десетте генетично верифицирани типа NBIA се унаследяват по автозомно-рецесивен начин. Изключения са: свързаната с бета-пропелер протеин невродегенерация (BPAN) и невроферитинопатия [Schneider et al, 2016].

Този клиничен случай описва клиничните, невропсихологични и невроизобразяващи характеристики на случай на BPAN при 40-годишна жена. Изследвани са амилоидни и тау биомаркери в ликвора. Диагнозата на BPAN е установена чрез идентифициране на патогенен вариант WDR45 при молекулярно-генетично тестване. Доколкото ни е известно, този пациент е първият генетично доказан случай на BPAN в България.

#### **Описание на клиничния случай:**

Касае се за 40-годишна жена, постъпваща в нашето отделение в Клиника по нервни болести към УМБАЛ "Александровска". Родена от трета патологично протекла бременност, след два спонтанни аборта при родители без анамнеза за придружаващи заболявания.

Пациентката е имала нормално психомоторно развитие до 2-годишна възраст. След епизод на висока температура, продължил няколко дни, родителите забелязват спиране на говора с произнасяне на отделни звуци, липса на инициативност и поява на апатия, последващо забавяне в развитието и ниска успеваемост за усвояване на нови знания. Пациентката завършва 8 клас, като посещавала социален център за работа с младежи с увреждания. Наблюдава се плато в развитието на клиничните прояви до 3-то десетилетие.

На 34-годишна възраст майката забелязала „замръзване" при слизане по стълби; специфична поза на ръцете (прибрани до тялото); промяна в походката; забавеност и несръчност в движенията; пристъпно изпотяване и пребледняване; трудности при обръщане и клякане; затруднило се храненето и ежедневните дейности; появили се нарушения на съня с често будене и поява на емоционално-поведенчески нарушения: плачливост, капризност, резистентност, раздразнителност и агресивност.

На 37-40г. възраст се наблюдава прогресивен когнитивен спад, изразена апраксия, прогресия на екстрапирамидните симптоми с невъзможност да се изправи сама и много чести падания.

Фамилната анамнеза включва баба по майчина линия с когнитивни нарушения на 80-годишна възраст. Не е имало друга история на неврологични разстройства в семейството. От медицинската история е съобщено лечение с фенобарбитал за фебрилни гърчове в предучилищна възраст.

По време на медицинския преглед, свързан с настоящото проучване, пациентката не е приемала никакви лекарства. Провеждала лечение в предишните години с Nootropil, РК Merz (спрян поради липса на ефект и отоци на долните крайници) и Madopar (спрян поради липса на ефект и поява на халюцинации). Рисковите фактори бяха изключени.

Соматичният преглед е без особености, с изключение на отоците в областта на глезените. Неврологичният преглед установява лимитирани очни движения с апраксия на погледа, псевдобулбарни белези с положителни аксиални рефлексии и насилствен плач, квадрипирамиден синдром с оживени сухожилно-надкостни рефлексии двустранно със спастицитет в крайниците, Бабински положителен двустранно, тежък екстрапирамиден синдром с ригидно повишен мускулен тонус, брадикинезия, постурална нестабилност, дистония на езика и дистално в ръцете, походка - с помощ и тежък дементен синдром с мутизъм.

Проведените лабораторни тестове включват основен метаболитен панел, както и изследване на електролити, нива на глюкоза, пълна кръвна картина, метаболитен скрининг, чернодробни ензими, LDH, СРК, лактат - всички те бяха в нормални граници с изключение на наличния лек анемичен синдром (HbG 109 g/l). Кръвната цитонамазка не показва аномалии, включително акантоцити.

Молекулярно-генетичен анализ установи генетичен дефект в гена WDR45.

На пациентката бяха изследвани евокирани потенциали, като зрителните евокирани потенциали при монокулярна стимулация двустранно показват смутена зрителна аферентация предимно на прехиазмално ниво, без определена интерокулярна асиметрия. Слуховите евокирани потенциали установяват двустранно смутена слухова аферентация на високо стволново ниво с превес на промените вляво, по-изразено при ипсилатерална стимулация.

Проведената електроенцефалографията (ЕЕГ) е от бета тип, без пароксизмална активност. Извършена е и коремната ехография, която е без патологични изменения, ехокардиографията показва запазени функции и контрактилитет на миокарда с нормална морфология на клапите. От извършения невроофтальмологичен преглед не са налични доказателства за пигментозен ретинит.

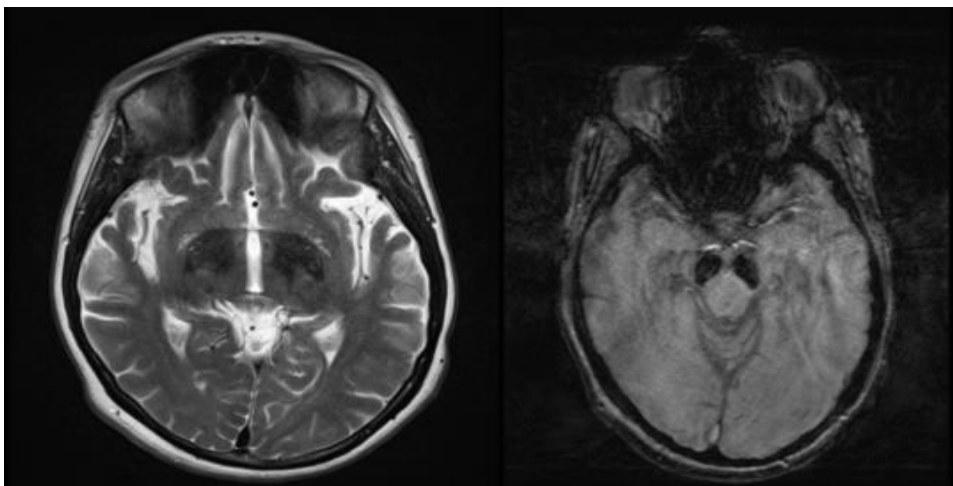
Резултатите от анализа на биомаркерите на цереброспиналната течност показват ниски нива на A $\beta$ 1-42 - 327 pg/ml и пикова стойност за общия tau (t-tau) - 455 pg/ml на фона на нормални стойности на фосфорилиран-tau (p-tau) - 46 pg/ml. Изненадващо е, че ниските нива на A $\beta$ 1-42 и високите нива на tau наподобяват промените при БА.

## Ликворно изследване:

Таблица 13: Резултати от проведеното ликворологично изследване при пациентката

| Резултат           | Реф. Стойности                        |
|--------------------|---------------------------------------|
|                    | <b>CSF T-tau</b>                      |
| <b>455 (pg/ml)</b> | <b>&lt; 358 pg/ml</b>                 |
|                    | <b>CSF P-tau</b>                      |
| <b>46 (pg/ml)</b>  | <b>&lt; 70 pg/ml</b>                  |
|                    | <b>CSF <math>\beta</math>-amyloid</b> |
| <b>327 (pg/ml)</b> | <b>&gt; 550 pg/mL</b>                 |

Ядрено-магнитен резонанс на мозъка разкрива мозъчна атрофия, по-изразена в челните дялове и хипоинтензни фокуси в субстанция нигра и церебралните педункули в аксиална T2-секвенция (фигура А) и SWI (фигура Б).



Фигура А

Фигура Б

Фигура 47: МРТ на изследване на пациентка

Подробни невропсихологични изследвания са извършени на пациентката на 38 и 40 годишна възраст. На 38 години пациентката е напълно дезориентирана и несамостоятелна по отношение на ежедневно функциониране. Вербалният контакт е много беден, ехопалиен тип. Общият когнитивен статус е MMSE = 9т., на фона на лека умствена изостаналост; Isaacs T = 6 думи; семантична флуентност – 5 думи/1 мин. Пациентката успява да назове отделни предмети и да генерира по няколко думи. Успява да прочете и изпълни проста команда. Налице е изразна апраксия, пациентката е неспокойна с ограничени интереси. Наличен е тежък дементен синдром, апраксия, поведенчески нарушения, на фона на лека умствена изостаналост.

Последващата невропсихологична оценка, извършена на 40 годишна възраст, се провежда изцяло със съдействието на майката. Вербалната комуникация с пациентката е

практически недостъпна, като самостоятелна реч почти липсва. Тя разбира обобщено разговора и има съответен емоционален, предимно невербален отговор. През по-голямата част от интервюто проявява негативизъм, като дава вокален и невербален израз на недоволството си. Пациентката понякога може да произнесе отделни думи и много кратки фрази и да изпълни прости команди - да се изправи или да донесете предмет. През последните 6-7 години постепенно развива тежка апраксия (мануална, орална, речева, туловищна), а през последната година самообслужването е невъзможно. Наред с прогресиращите груби когнитивни нарушения се наблюдават изразени промени в поведението – станала е много апатична, раздразнителна и с доминиращи прояви на негативизъм не само към непознати. Установява се много тежък дементен синдром (MMSE = 0т.) с тежка апраксия и поведенчески нарушения.

### **Дискусия:**

Пациентката е 40-годишна жена с двуфазен клиничен курс: забавяне на развитието в детството, платовидна крива на развитие на клиничните прояви до трето десетилетие и прогресивно развитие на пирамидни, екстрапирамидни, когнитивни и поведенчески симптоми до степен тежка деменция със загуба на автономност от 34-годишна възраст. Нашето проучване показва понижено ниво на  $\beta$ -amyloid и повишено ниво на t-tau в ликвора на пациентката. Клиничната картина, хода на заболяването, МРТ находката с характерни промени в базалните ганглии и установения генетичен дефект в RDW45 гена довежда до дефинитивната диагноза на тип 5 невродегенерация с акумулация на желязо.

На пациента са извършени подробни невропсихологични изследвания на 38 и 40 годишна възраст разкриващи синдром на тежка деменция в комбинация с лека умствена изостаналост, прогресиращ когнитивен спад с поведенчески промени - апатия, раздразнителност и доминиращ негативизъм и развитие на тежка апраксия (мануална, орална, речева, туловищна).

Припокриването между различни невродегенеративни нарушения е добре известно явление при пациентите. Базирайки се на нашите познания, след подробен преглед на наличните публикации, при пациенти с NBIA няма проведени изследвания на ликворни биомаркери. Няколко статии за NBIA съобщават за наличие на тау-положителни неврофибриларни заплитания, но според нашето знание това е първият случай, в който ликворните биомаркери показват промени, подобни на пациенти с болест на Алцхаймер, с намалено ниво на бета-амилоид и високо ниво на t-tau в ликвора.

Необходимо е да се има предвид, че по-ниските стойности на A $\beta$  се установяват и при други заболявания, като в литературата са съобщени по-ниски нива в ликвора на някои пациенти с болест на Кройцфелд-Якобс, както и при пациенти с бактериален менингит [Spies et al., 2021].

Освен това амилоидна патология не е специфична за болестта на Алцхаймер, като по литературни данни тя се установява и при пациенти с болест на Паркинсон, при пациенти с фамилна и ятрогенна форма на болест на Кройцфелд-Якобс, при травматично мозъчно увреждане, като се доказва и наличие на амилоидна патология при 30% от здравите възрастни индивиди [K Höglundp et al., 2017].

Смята се, че дерегулацията на tau може да отразява невроналното и аксоналното увреждане, присъстващо в мозъчната тъкан и следователно, наличието на повишени нива на tau не е специфично събитие за БА. Високите нива на tau също се наблюдават при други заболявания, например при остър инсулт [Hesse C et al., 2001], а най-повишените нива на tau се наблюдават и при прионовни заболявания, като например при БКЯ, където е налице масивна смърт на нервни клетки [Stoeck K et al., 2012; Buerger K et al., 2006]. Установяват се и екстремно повишени нива при пациентите със съдова деменция, след ЧМТ или при налична КБД. В по-малка степен може да се докажат и повишени нива на t-tau при някои варианти на ФТД.

Въпреки че ниските нива на амилоид бета и високите нива на tau се наблюдават и при някои други заболявания – съчетанието им при заболяване, което съобразно единствено проведено невропатологично проучване се смята за тау-патия е интересно. Интерес представлява и ликворно изследване на биомаркери при други пациенти, които са носители на тази мутация.

От друга страна, не може напълно да се изключи е съвместно съществуване на NBIA и патология на БА, предвид факта, че биомаркерите могат да се позитивират в предклиничната фаза на БА до 20-25 години преди дебюта на заболяването.

Известно е, че поддържането на хомеостаза на желязото е критично за клетката: дефицитът на желязо влошава растежа на клетките, докато претоварването с желязо може да причини клетъчно увреждане. Характерна особеност за NBIA е необичайно отлагане на желязо, но това явление се съобщава не само при генетични нарушения с мутации в метаболитните пътища на желязото, но и при много други невродегенеративни нарушения, включително БА.

При постмортем анализ на мозъчната тъкан на пациенти с БА е установена повишена концентрация на желязо в и около амилоидните плаки [Collingwood JF et al., 2008], което предполага, че натрупването на желязо може да повлияе на образуването на амилоидни плаки [Armstrong RA et al., 2009]. Бета-амилоидът е високоафинитетен металопротейн, който лесно се агрегира в присъствието на биометали като желязо [Huang X et al., 2004]. Демонстрирано е също така, че желязото може да модулира експресията на амилоиден предшественик холо-протеин [Mandel S et al., 2007]. В тази връзка е интересен фактът, че в единственото невропатологично изследване на заболяването не са открити амилоидни плаки около натрупаните участъци с желязо. Възниква и въпросът дали и при другите форми на невродегенерация с акумулация на желязо се установява наличие на амилоидни плаки.

Въпреки значителните изследвания, все още не е ясно дали прекомерното натрупване на желязо в NBIA е първоначално събитие, което причинява невронална смърт или е следствие от болестния процес. Въз основа на настоящите невропатологични доказателства изглежда разумно да се предположи, че натрупването на желязо е първата стъпка в дегенеративния процес при NBIA [Zarranz JJ et al., 2006]. Възможно е натрупването на желязо в NBIA да наруши нормалните механизми за контрол на експресията на амилоид и тау протеин. Нарушенията в метаболизма на желязото, водещи до натрупване на метали, водят до генериране на свободни радикали, увреждащи клетъчните макромолекули. Аномалните протеини от своя страна могат да нарушат критичните клетъчни метаболитни процеси, водещи до клетъчна смърт. Смята се, че

пътят на свободните радикали може да бъде често срещан механизъм при много невродегенеративни заболявания.

Невродегенеративните разстройства споделят не само подобни метаболитни процеси, но мозъчните клетки, особено невроните, имат ограничен репертоар на реакция при нараняване. Този тесен диапазон на неспецифична реактивност прави, че някои неврони могат да показват фибриларни агрегати, типични за две или повече различни заболявания.

В заключение, това е първият генетично доказан случай на ВРАН описан в България. Клиничните и невроизобразяващите характеристики наподобяват редките описани случаи в литературата. Подробното невропсихологично изследване показва изразена апраксия, която не е описана при известните случаи, възможно заради недостъпно и подробно невропсихологично изследване. Интрес представлява наличието на ликворни промени с понижени нива на  $\beta$ -amyloid и повишени нива на t-tau, наподобяващи промените при БА. Необходими са повече проучвания за изследване на патогенезата на заболяването.

## **Представяне на клиничен случай на пациент с невродегенерация с натрупване на желязо в мозъка (NBIA)**

Невродегенерацията с натрупване на желязо в мозъка (NBIA) включва клинично и генетично хетерогенна група от заболявания, засягащи деца и възрастни. Терминът NBIA обхваща както едногенни нарушения, така и нарушения с неизвестна етиология, които споделят характеристиката на високите нива на желязо в базалните ганглии [Hayflick et al., 2003]. За повечето нарушения от групата на NBIA е очертана генетичната основа и са налични клинични тестове. Често се подозира диагноза NBIA въз основа на доказателства за повишено ниво на желязо в базалните ганглии, в съгласие с характерните клинични характеристики от проведения магнитен резонанс. Широкото използване на МРТ на мозъка като диагностичен инструмент и подобрените техники улесняват ранната диагностика на разстройство от групата на NBIA, дори когато клиничните характеристики не са специфични. Нарушенията на NBIA са редки. Въз основа на оценки на разпространението на свързаната с пантотенат киназа невродегенерация (РКАН), която представлява около половината от случаите, NBIA се среща при около 1 на 500 000 души по света. Някои географски региони имат висока честота на специфичен мутантен алел, което отчита относително високо разпространение на специфично NBIA разстройство в избрани популации (като например РКАН в Доминиканската република) [Hayflick, S. J. et al., 2018].

Този клиничен случай описва клиничните, невропсихологични и невроизобразяващи характеристики на пациент на 36г. с невродегенерация с акумулация на желязо и данните от проведените ликворологични изследвания.

### **Описание на клиничния случай:**

Касае се за пациент, постъпващ в нашето отделение в Клиника по нервни болести към УМБАЛ “Александровска” на 36г. възраст. Пациентът е от турски произход, дете от нормално протекла бременност с нормално раждане и психомоторно развитие, като прохода на 1г. и 2 месеца и проговаря на 1г. възраст. Справя се нормално в училище и завършва със среден успех средното си образование. След дипломирането си провежда курсове за професионален шофьор и започва работа след казарма. На 21г. възраст се оженил, като в момента на прегледа има две деца на 9 и 11г. след два аборта в 6 и 8 месец от бременността на жена му.

На 31г. възраст близките забелязали промяна в походката, която станала забавена, появила се нестабилност, след 1-2 месеца се появила и промяна в говора, който станал по-тих и неразбираем. Започнал да пада. На 31г. възраст поставена диагноза болест на Паркинсон и започната терапия с Прамипексол, без подобрение. Поради задълбочаване на двигателните нарушения със забавеност, скованост и падания към терапията са добавени Мадопар 200/50 мг и Акинетон, без подобрение на симптоматиката. В следващата година се появили паметови нарушения и инконтиненция на тазовите резервоари. Появили се поведенчески нарушения с поява на безразличие, апатия, безинициативност. От 34г. възраст двигателните нарушения се влошили до степен неподвижност и поява на дистонни пози на крайниците. На 36г. възраст контактът с пациента значително се затруднил с почти пълна липса на реч.

От фамилната анамнеза не се установяват неврологични разстройства в семейството, има двама вуйчовци с онкологични заболявания. Пациентът няма придружаващи заболявания, отрича прием на алкохол, не употребява цигари от 3г., като преди това е пушел по 1 кутия/ден.

По време на постъпването в клиниката пациентът приема терапия с Мадопар 200/50мг - 3x ½ т.; Прамипексол 0,18мг - 3x1т.; Акинетон 2мг - 2x1т. и Баклофен 10мг - 3x2т.

От проведения соматичен преглед не се установяват патологични промени. От неврологичния преглед са налични силно ограничени вертикални очни движения, мускулният тонус е силно повишен в четирите крайника с дистонни пози на двете ръце и десен крак. Налице са пирамидни белези, повече вляво, полиневритен синдром в долни крайници, положителни аксални рефлексии. Походката е невъзможна, като пациентът се придвижва с инвалидна количка.

Лабораторните тестове включват основен метаболитен панел, както и изследване на електролити, нива на глюкоза, пълна кръвна картина, метаболитен скрининг, чернодробни ензими, LDH, СРК и лактат, и са в нормални граници. От изследване на морфологията на еритроцитите не са налични аномалии. Изследванията за церулоплазмин в кръв и мед в серума са в норма.

Резултатите от ликворните биомаркери при пациента показват много ниски стойности на  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ 1-42) - 176 pg/ml, на фона на нормални стойности на изследвания t-tau и p-tau.

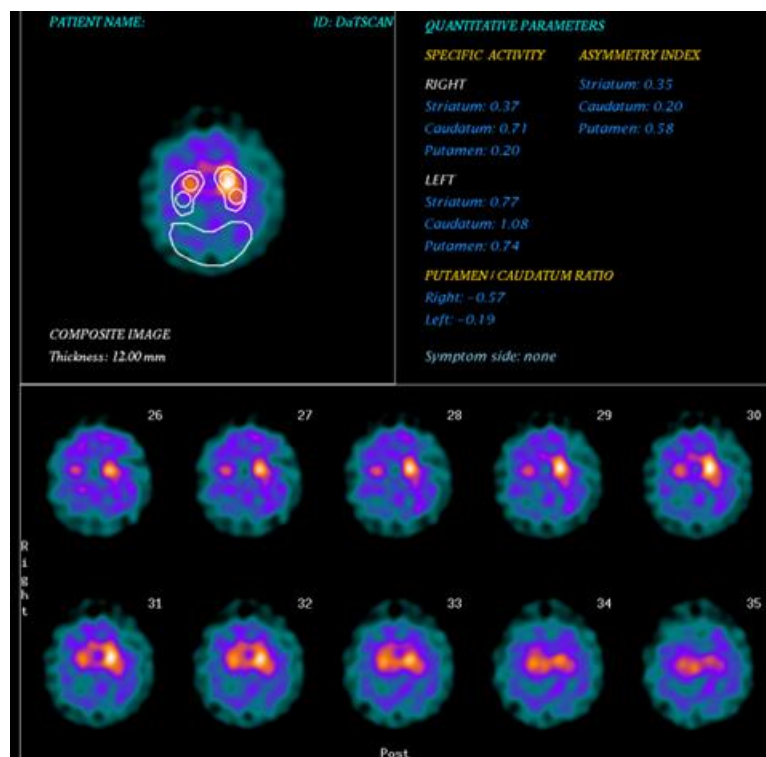
#### Ликворно изследване:

Таблица 14: Резултати от проведеното ликворологично изследване при пациента

| Резултат    | Реф. Стойности                        |
|-------------|---------------------------------------|
|             | <b>CSF T-tau</b>                      |
| 148 (pg/ml) | < 358 pg/ml                           |
|             | <b>CSF P-tau</b>                      |
| 14 (pg/ml)  | < 70 pg/ml                            |
|             | <b>CSF <math>\beta</math>-amyloid</b> |
| 176 (pg/ml) | > 550 pg/mL                           |

Чрез ензимно изследване е отхвърлена възможността за наличие на болест на Ниман-Пик тип С. Проведено е генетично изследване за мутации в гена PANK2 и C19orf12 (MPAN), които са негативни. Ликворът е изследван и за 14-3-3 протеин, чийто резултат е отрицателен.

При пациентът е проведено двукратно изследване с DatSCAN на 31г. и 32г. възраст с данни за значително изразена загуба на допаминергичните неврони в двата стриатума, повече за десния, насочващи за паркинсонизъм. В сравнение с проведения на 31г. възраст DatSCAN, този на 32г. възраст установява по-ниски стойности на индексите.

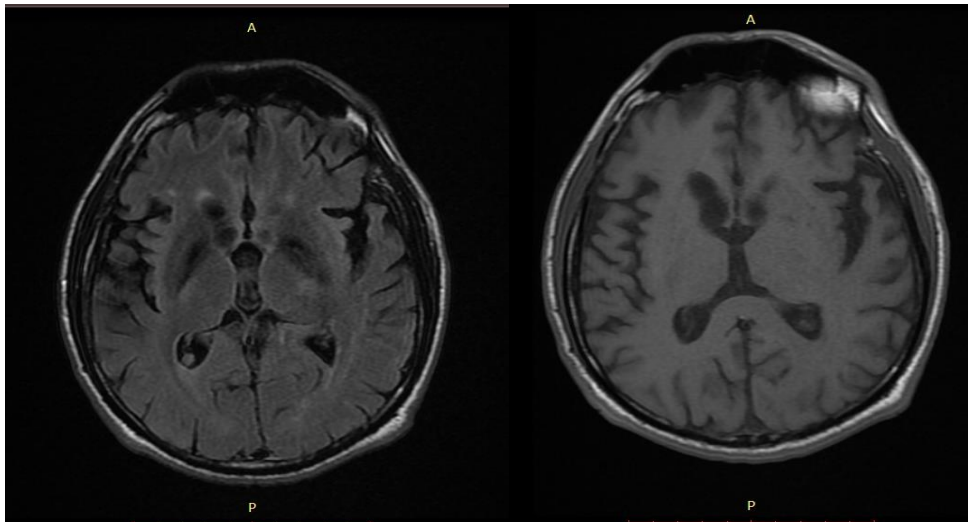


Фигура 48: Резултат от DaTSCAN проведен при пациента

Проведено е ЕЕГ изследване с данни за силно абнормно ЕЕГ със забавена основна активност и честа изява на пароксизмална активност от бавни вълни и бавни комплекси острие/бавна вълна с фронтален максимум. От проведеното ЕМГ се установява периферностолова увреда от аксонален тип на n. peroneus двустранно.

От проведената невроофтальмологична консултация не се установяват данни за пигментозен ретинит. Проведена е ехокардиография със структури в границите на нормата с изключение на хиперкинетично състояние с малки регургитации. От проведената ехография на коремните органи не се установяват патологични промени.

От МРТ на главен мозък проведен на 36г. възраст се установяват хипоинтенсни в T2 (фигура А) и хиперинтенсни в T1 (фигура Б) лезии в базалните ганглии.



Фигура А

Фигура Б

Фигура 49: МРТ изследване на пациента

Проведено е невропсихологично проследяване на състоянието на пациента, като на 32г. възраст е бил с MMSE = 25т. При постъпването в клиниката на 36г. възраст, вербалният контакт е силно ограничен до липсващ. Налична е тежка дизартрия с хиподо афония. Недостъпно е изпълнението на двигателни инструкции. Пациентът разбира прости едностъпкови команди (затваря очи, поглежда към един предмет от зрителното поле). Тежкият когнитивен спад не може да се прецизира, поради тежкия неврологичен статус. Недостъпно е допълнително тестване.

### Дискусия:

Касае се за пациент на 36 годишна възраст с прогресия на заболяването от 31г. възраст с изразен екстрапирамиден синдром, пирамидни белези, полиневритен синдром в долни крайници и инконтиненция на тазовите резервоари. При пациентът е установен пигментозен ретинит. Нашето проучване показва понижено ниво на  $\beta$ -amyloid в ликвора и МРТ данни за наличие на хипоинтензни в T2 и хиперинтензни в T1 лезии в базалните ганглии. Пациентът е изследван за мутация в ген PANK2 с отрицателен резултат. Предвид възрастта на дебют и наличието на аксонална полиневропатия, пациентът беше изследван за невродегенерация, асоциирана с протеин в митохондриалната мембрана (MPAN) с мутация в ген C19orf112 – отрицателен резултат. При пациента, след проведеното ликворологично изследване, се установяват понижени нива на  $\beta$ -amyloid.

Четирите най-често срещани нарушения на NBIA включват невродегенерация, свързана с пантотенат киназа (PKAN), дължаща се на мутации в PANK2, невродегенерация, свързана с фосфолипаза A2, причинена от мутация в PLA2G6, свързана с митохондриалната мембрана, невродегенерация с мутация в ген C19orf112 и бета-пропелер-асоциираната невродегенерация, поради мутации в WDR45. Много рядките NBIA нарушения се причиняват от мутации в CoASY, ATP13A2 и FA2H (причинявайки съответно CoA синтаза протеин-асоциирана невродегенерация, болестта на Kufor-Rakeb и свързана с хидроксилаза на мастните киселини невродегенерация). Заедно тези гени представляват заболяване при приблизително 85% от пациентите с

диагноза NBIA [Hayflick, S. J. et al., 2018]. Въпреки отрицателните генетични резултати за PANK2 и C19orf112, ретроспективният анализ на клиничните симптоми, хода на заболяването и характерните невроизобразяващи промени позволиха да се приеме диагнозата невродегенерация с натрупване на желязо (NBIA), като е необходимо диагностично прецизиране по отношение на конкретната мутация в групата на NBIA.

При значителна част от пациентите с NBIA понастоящем няма известна генетична диагноза и са приети да се наричат „идиопатини“ NBIA. Тази група индивиди показват изразена клинична хетерогенност и е вероятно да има повече причиняващи NBIA гени, които довеждат до основното заболяване при редица от тях. Възрастта при представяне варира значително от поява на симптомите в ранна детска възраст (често с бърза прогресия на заболяването), до първоначално представяне през третото до петото десетилетие (често свързано с по-бавно прогресиране на заболяването). Клиничните симптоми са разнообразни, но могат да включват пирамидни, екстрапиримидни и офталмологични характеристики [Kurian et al., 2011].

Наличието на ликворни промени с понижени нива на  $\beta$ -amyloid смятаме за интересна находка. По-ниските нива на бета-амилоид при втори пациент с невродегенерация с натрупване на желязо по-скоро прави много малка вероятна съвместната патология на невродегенерация с натрупване на желязо и БА.

По-вероятно се касае за ниски нива на бета-амилоид при това невродегенеративно заболяване, като е възможна ролята на натрупване на желязо и механизмите за възникване на амилоидни плаки или снижение в бета-амилоид без наличие на амилоидни плаки.

## **Представяне на клиничен случай на пациентка с вероятна нефлуентна ППА, в съчетание с КБС, в рамките на Фронтотемпорална деменция с изключително ранно начало**

Фронтотемпоралната деменция (ФТД) се отнася до група деменции, характеризиращи се с дегенерация в челните и темпоралните дялове на мозъка [Merrilees J et al., 2010]. Честотата на ФТД с ранно начало е висока, като 13% от хората са на възраст под 50 години [Onyike CU et al., 2013]. По-младите случаи на ФТД, с начало преди 30-годишна възраст, са склонни да проявяват чести резки промени в настроението, повишена агресивност, дезинхибиция, липса на съпричастност и дефицити в работната памет [Lanata SC et al. 2016]. Съществуват два клинични варианта на ФТД: поведенчески вариант (П-ФТД) и три форми на първична прогресивна афазия [Goldman JS, 2015]. В допълнение, ФТД може да се припокрива с други двигателни дефицити на невродегенеративни заболявания, включително: кортикобазална дегенерация, прогресивна супрануклеарна парализа и латерална амиотрофична склероза (ЛАС) [Liu MN et al, 2019].

В следващия клиничен случай е представена пациентка на 21г. с вероятна НФ-ППА, в съчетание с КБС, в рамките на ФТД с ранно начало, с проведените клинични, невропсихологични, невроизобразяващи изследвания и резултати от ликворни биомаркери.

### **Описание на клиничния случай:**

Касае се за пациентка на 20г., постъпваща за първи път в клиниката. Пациентката е родена от нормално протекла бременност с оперативно родоразрешение и нормално психомоторно развитие до началото на оплакванията. Пациентката е леворъка.

От около 2г. родителите забелязали, че се затруднило изразяването ѝ, не намирала правилните думи, затруднено изказвала думите, започнала да говори с кратки и недовършени изречения, допускала грешки при писане и се появили проблеми със смятането, впоследствие пациентката започнала да забравя ежедневни задачи, появила се дезориентация за време, трудности с обличането на дрехи. Станала неразговорлива и апатична. По-рядко е използвала десните крайници.

Като придружаващи заболявания има прекаран вирусен менингит на 8 месечна възраст с фебрилитет и единичен епилептичен гърч по анамнестични данни. Родителите нямат неврологични заболявания, има баба с доброкачествен мозъчен тумор, като не е налична фамилна обремененост за невродегенеративни заболявания.

Соматичният статус на пациентката е нормален. От изследването на неврологичния статус се установява пирамидни, екстрапирамидни белези, апраксия и алиен лимб синдром вдясно,

При постъпването в клиниката пациентката не приема медикаментозно лечение.

Лабораторните тестове, включващи основен метаболитен панел, както и изследване на електролити, нива на глюкоза, пълна кръвна картина, метаболитен скрининг, чернодробни ензими, са в базата на нормата. От изследването на морфология на еритроцитите е установена нормоцитоза и нормохромия с единични елиптоцити.

На пациентката е извършена лумбална пункция по време на болничния престой. От общото изследване на ликвора не се установяват промени, а от проведената електрофореза са налични две ясно изразени фракции с ясни граници и различна оцветка в гама-региона. При пациентката е проведено и изследване за ликворни биомаркери. От получените резултати се установяват нормални стойности на  $\beta$ -amyloid, t-tau и p-tau, като не се установяват патологични промени от алцхаймеров тип.

#### Ликворно изследване:

Таблица 15: Резултати от проведеното ликворологично изследване при пациентката

| Резултат    | Реф. Стойности                        |
|-------------|---------------------------------------|
|             | <b>CSF T-tau</b>                      |
| 248 (pg/ml) | < 358 pg/ml                           |
|             | <b>CSF P-tau</b>                      |
| 29 (pg/ml)  | < 70 pg/ml                            |
|             | <b>CSF <math>\beta</math>-amyloid</b> |
| 898 (pg/ml) | > 550 pg/mL                           |

Пациентката е изследвана за болест на Уилсън, антинуклеарни антитела, ANCA, C3,C4, Anti-Hu, Anti-Ma, антитела срещу NMDA рецептори и GAD, протеин 14-3-3, HIV, хепатит А, В, С, автоантитела за автоимунен и паранеопластичен енцефалит (anti-AMPA, антитела срещу калиевите канали, anti-Yo, anti-Ri), които са отрицателни.

Проведена е еднофотонна емисионна компютърна томография на главен мозък с DatSCAN с данни за несиметрично натрупване на радиофармацевтика в стриатума, със запазени структури на ляв n.caudatus и десен и ляв putamen. Не се установяват суспектни сцинтиграфски данни за паркинсонова болест и съотношението стриатум/оципитум е нормално.

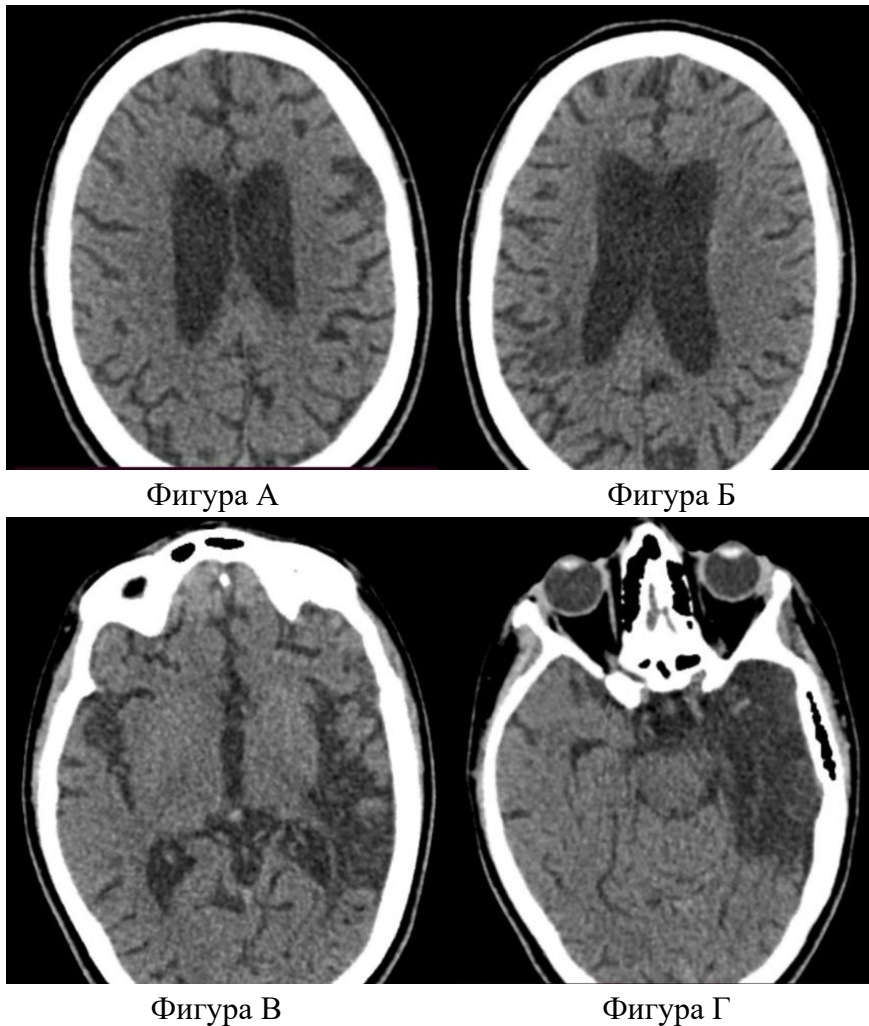
Проведено е ЕЕГ изследване с данни за ЕЕГ от алфа тип, бавновълнов фокус вляво темпорално и фокус от острия вляво темпоро-окципитално.

От ехография на коремни органи и ехокардиография не се установяват патологични изменения. Гинекологичният преглед също не установява промени.

Проведената доплерова сонография е без изменения. От селективната мозъчна артериография при пациентката се установява грацилен ход на дясната a.vertebralis, която интракраниално завършва като PICA. При изобразяване на двете каротидни артерии прави впечатление, че дясната предна мозъчна артерия се контрастира посредством предна комуницираща артерия от лявата вътрешна каротидна артерия. Не се визуализира A1 сегмент вдясно.

При пациентката е проведено невроизобразяващо проследяване на състоянието. От проведения КАТ/МРТ на главен мозък на 20г. възраст е установена обширна постисхемична поренцефална киста (вероятно интраутеринна), ангажираща цял ляв

темпорален лоб, левкоенцефалопатни лезии и дифузна корова атрофия, с асиметрия, повече вляво. Проследяващите невроизобразяващи изследвания показват прогресия на корвоатрофичните промени, с предилекция в лява хемисфера



Фигура 50: КАТ на главен мозък

При пациентката е проведено невропсихологично проследяване на състоянието. От проведения невропсихологичен преглед на 20г. възраст - MMSE = 21г., налична е акалкулия, Isaacs'T = 23 думи. Пациентката е с прогресиращи езикови нарушения по типа на кортикална моторна (Брока) афазия, тежка аномия, аграфия. Налична е орална, мануална и конструктивна апраксия. От прегледа се установява прогресиращ когнитивен дефицит в рамките на лек дементен синдром.

От проследяващото невропсихологично изследване на 21г. възраст се установява, че самостоятелната реч е с редуцирана информативност - неплавна, с множество артикулаторни и фонологични нарушения, с ехолалия и персеверации. Наличен е челен тип поведение, импулсивни отговори, ехолалии, персеверации на предишен материал. MMSE = 20г., съхранена ориентация. От изследването на вербална епизодична памет (CERAD) е налично ниско плато на заучаване - 4/30; множество персеверации и интрузии при заучаване; отдалечено припомняне - 0/10; разпознаване на нивото на шанс - 11/20. BNT - 9/15 (6 неразпознати символа); Isaacs'T = 13 думи, множество персеверации;

семантична флуентност - 7 думи/1 минута. Аграфия, включително в проби за преписване. Тежък дизекзекутивен синдром по челен тип. В заключение е наличен лек към умерен дементен синдром с предимно езикови, апраксни и поведенчески нарушения. Езиковите нарушения са по типа на нефлуентна ППА.

При последното невропсихологично проследяване през 2022г. се установява много тежък дементен синдром с изразени множествени когнитивни нарушения (MMSE=0) и поведенчески нарушения по челен тип. Вербалната комуникация е грубо редуцирана до липсваща самостоятелна експресия и тежко нарушено разбиране; пациентката е напълно дезориентирана за време, място и собствена личност. Не може да актуализира никакви лични данни, със семантичен дефицит, алексия, аграфия, акалулия, не разбира значението на всички думи, трудно следва елементарни инструкции. Не може да организира самостоятелно поведението си, трудно поддържа очен контакт, с утилизиращо поведение.

### **Дискусия:**

Касае се за жена на 21г., преживяла вирусен менингит на 8-месечна възраст с нормално психомоторно развитие и липса на оплаквания до 18г. възраст, когато започват бавно прогресиращи когнитивни (с дебют на езикови нарушения, апраксия и акалулия) и поведенчески нарушения. На 20г. възраст е проведен МРТ на главен мозък с данни за ангажираща целия ляв темпорален дял лезия, интерпретирана като поренцефална киста след мозъчна исхемия (вероятно интраутеринна), но би могло да се обсъжда и като последствие от прекаран менингоенцефалит. Тази лезия би могла да обясни леворъкостта на пациентката, но въпреки значителния си размер и стратегическата си локализация не би могла да обясни когнитивния дефицит с бавно прогресиращ характер, обхващащ множество домейни от двете хемисфери и образните данни за прогресия в дифузни атрофични промени, с предилекция в лява хемисфера. Двигателните нарушения в рамките на екстрапирамидна симптоматика са дискретни и от проведения DatSCAN не се установяват суспектни сцинтиграфски данни за паркинсонова болест. Лабораторните резултати от медната обмяна и ехографията на коремни органи са в норма, изключени са редица възпалителни заболявания, отрицателни са някои изследвания за автоимунни заболявания, автоантитела за автоимунен и паранеопластичен енцефалит, изследване за 14-3-3 протеин. При клинично, невропсихологично и невроизобразяващо проследяване на 21 годишна възраст се установява прогресиращ когнитивен спад, обхващащ множество домейни, прогресия на функционален спад и прогресия по отношение на атрофичните процеси. От проведеното изследване за ликворни биомаркери не са налични промени от алцхаймеров тип, като стойностите на  $\beta$ -amyloid, t-tau и p-tau са в границата на нормата.

Необходимо е да се обърне внимание и на придобитата интраутеринна или в ранна детска възраст поренцефална киста, която не може да се приеме за причина за прогресиращия когнитивен дефицит при пациентката, но е възможно да е допринесла за развитието на дегенеративния процес в млада възраст. По литературни данни е описано, че наличието на нарушения в развитието на езиковите функции в детската възраст е причина за редките описани случаи на поява на езикови нарушения с ранно начало по типа на ППА.

Представяме случай на вероятна НФ-ППА, в съчетание с поведенчески нарушения и КБС, в рамките на ФТД - при жена в млада възраст,

При пациентката не е проведен генетичен анализ за гени, причиняващи ФТД. Въпреки това от проведената литературна справка се установява, че при налична МАРТ мутация в литературата са описани случаи с дебют на болестта между 20 и 30 годишна възраст. Rossi et al (2008) описват МАРТ G389R мутация в спорадичен случай, с дебют на заболяването на 41 години, с клинична картина на ФТД и КБС, с дегенерация на кортикоспиналния тракт. Тази мутация показва непълна пенетрантност, като възрастният баща на пробанда, носител на мутацията, е клинично здрав.

От проведено изследване на нашия екип е описан клиничен случай на пациент на 31 годишна възраст със спорадичен случай на носител на Gly389Arg мутация в МАРТ гена, който има атипичен фенотип с много ранно начало, бърза прогресия и вероятно непълна пенетрантност. Клиничният фенотип при нашия пациент представляваше интерес поради изключително рядкото съчетание на НФ-ППА с КБС от една страна, и развитие на ППА на фона на предимно десностранна корова атрофия. Наличието на нарушения в развитието на езиковите функции в детската възраст е в съответствие с много редките описани случаи на подобни нарушения при случаи с ППА. Този случай показва някои общи черти и някои различия от фенотиповете, описани при предишните две съобщения за тази мутация. Първият случай описва поведенчески нарушения, пирамидни и екстрапирамидни белези, в съчетание с прогресивни езикови нарушения по типа на Вернике афазия. Тази клинична характеристика предполага поведенчески вариант на ФТД. Описаните прогресивни езикови нарушения се отличават от типа на езикови нарушения при нашия пациент, които определят на първо място нарушения по типа на нефлуентна ППА. От друга страна, поведенческите нарушения не са толкова силно изявиени при нашия пациент. При втория случай е описан спорадичен КБС без афазия и установена непълна пенетрантност при бащата на пациента.

Въпреки липсата на проведено генетично изследване на този етап при сегашния описан случай на база на клиничната картина и проведените невропсихологични и невроизобразяващи изследвания може да се предположи, че се касае за налична вероятна МАРТ мутация, като при пациентката тепърва предстои провеждане на генетично изследване.

От проведената литературна справка се установява описан клиничен случай на пациентката с потвърдена аутопсионно ФТД с проява на симптомите на 21 годишна възраст [Snowden et al.], както и описание на двама братя с фамилна ФТД на 21 и 25 годишна възраст [Lowenberg K et al., 1934; Malaud N et al., 1943]. Не се открива в литературата описание на клиничен случай на ФТД преди 20 годишна възраст, какъвто е нашият.

## **Представяне на клиничен случай на пациентка с болест на Кройцфелд-Якоб с изследване на ликворни биомаркери:**

Невродегенеративните деменции са група клинично хетерогенни заболявания, характеризиращи се с постепенно прогресиращи когнитивни нарушения, психиатрични, поведенчески и двигателни нарушения. Те могат да бъдат свързани или с агрегирането и натрупването на неправилно нагънати протеини (болест на Алцхаймер (БА), Фронтално-темпоралната деменция, деменцията с телата на Lewy (ДТЛ), деменцията при болестта на Паркинсон (ПД) и болестта на Creutzfeldt-Jakob (БКЯ)) или с мозъчно увреждане поради нарушен кръвен поток, водещ до съдова деменция (СД).

Болестта на Кройцфелд-Якоб (БКЯ) е бързо прогресиращо, неизменно фатално невродегенеративно разстройство, за което се смята, че е причинено от аномална изоформа на клетъчен гликопротеин, известен като прион протеин. Това състояние е описано за първи път през 1920 г. от Ханс Кройцфелд, по-късно описано през 1921 и 1923 г. от Алфонс Якоб.

Този клиничен случай описва клиничните, невропсихологични, невроизобразяващи и ликворологични характеристики на 67г. жена със спорадична форма на Кройцфелд-Якоб.

### **Описание на клиничния случай:**

Касае се за пациентка на 67г., постъпваща за първи път в клиниката по повод оплаквания от силно влошаване на ежедневното функциониране до пълна зависимост от около половин година. Преди този период пациентката била активна, инициативна по характер, справяла се с работните си задължения.

На 66 годишна възраст близките забелязали поява на объркване и затруднения на работното ѝ място с поява на поведенчески нарушения, като пациентката станала недоверчива, повтаряла многократно едно и също действие, започнала да се храни прекомерно. Появила се пространствена дезориентация, включително и на познати места. Постепенно говорът се нарушил и станал накъсан, трудно разбираем, с неправилен подбор и търсене на думи, пациентката незавършвала изречения и думи. Същевременно се появили затруднения в походката, като трудно пазела равновесие със залитане и неколкостепенни падания, предимно надясно и напред.

При постъпването в клиниката пациентката има затруднения в разбирането, изказването е силно ограничено, необходимо е придържане при ходене и съдействие за извършване на повечето ежедневни дейности. През последния месец преди хоспитализацията се появили леки гълтателни и тазово-резервоарни нарушения.

Пациентката няма придружаващи заболявания и близките отричат фамилна обремененост. Няма рискови фактори.

При постъпването в клиниката провежда лечение с Донецепт 10мг - 1т. вечер; Ремирта 30мг - 1т. вечер и Сомазина. Провеждала е терапия с Хедонин един месец преди хоспитализацията.

От соматичния статус не се установяват патологични изменения. От неврологичния статус са налични сакадирани очни движения с вертикална имитация, екстрапирамиден синдром с ригидно повишен мускулен тонус, брадикинезия и

интенционен и по-лек постурален тремор двустранно, походката е невъзможна самостоятелна, атактична.

Проведените лабораторни изследвания са в базата на нормата. При пациентката е проведено ликворологично изследване, като общото ликворологично изследване е без патологични промени, електрофорезата също е нормална.

Проведено е ликворологично изследване за ликворни биомаркери, което показва изключително високи стойности на t-tau - 14978 pg/ml, на фона на леко повишени стойности на p-tau - 83 pg/ml и нормални стойности на A $\beta$ 1-42 - 722 pg/ml.

#### Ликворно изследване:

Таблица 16: Резултати от проведеното ликворологично изследване при пациентката

| Резултат             | Реф. Стойности                        |
|----------------------|---------------------------------------|
|                      | <b>CSF T-tau</b>                      |
| <b>14987 (pg/ml)</b> | < 358 pg/ml                           |
|                      | <b>CSF P-tau</b>                      |
| <b>83 (pg/ml)</b>    | < 70 pg/ml                            |
|                      | <b>CSF <math>\beta</math>-amyloid</b> |
| <b>722 (pg/ml)</b>   | > 550 pg/mL                           |

Таблица 17: Сравнение на T-tau/P-tau ratio при различите диагнози

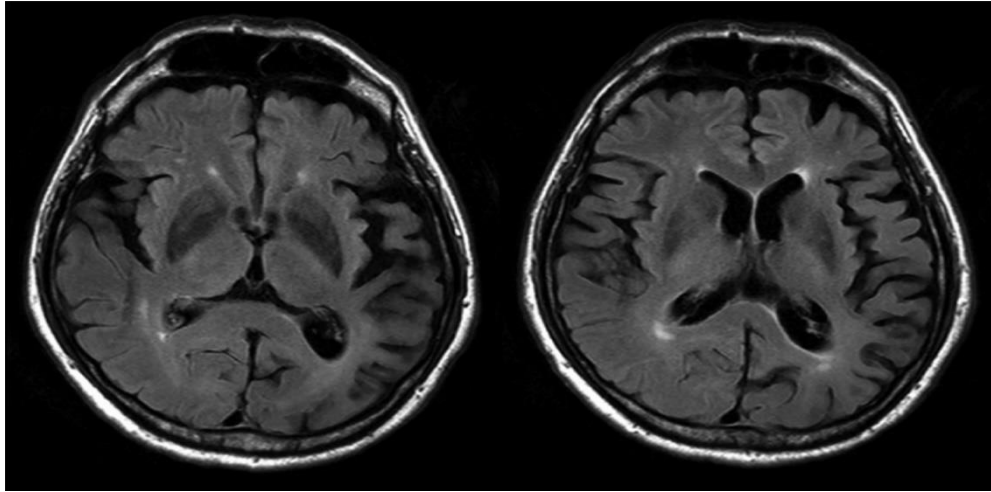
|                                     | CSF T-tau/P-tau ratio    |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Нормални нива                       | 5                        |
| <b>Нива при болест на Алцхаймер</b> | <b>6-10</b>              |
| <b>Нива при БКЯ</b>                 | <b>Обикновено 50-300</b> |
| <b>Пациент</b>                      | <b>181</b>               |

Пациентката е изследвана за 14-3-3 протеин в ликвора, който е положителен. Изследваните антитела срещу NMDA рецептори в ликвора, както и anti-GAD65, панел антиневронални антитела (anti-Hu, anti-Ma, anti-Ri, anti-Yo), anti-CASPr и anti-AMPA 1 и 2 в серум са отрицателни.

Проведеното ЕЕГ изследване е от алфа тип с дифузни неспецифични промени.

От проведения DatSCAN на главен мозък се установява намалено натрупване на радиофармацевтика в десен p.caudatus и силно редуцирано в десен putamen. Нормална фиксация на радиофармацевтика в ляв p.caudatus и липсващо в ляв putamen. Съотношението стриатум/окципитум е редуцирано. Проведеният допа-тест е отрицателен, без промяна по отношение на екстрапирамидния синдром.

От проведения МРТ на главен мозък се установява корова атрофия с лека пределекция фронтално и лявохемисфериално (фигура А и Б)



Фигура А

Фигура Б

Фигура 51: МРТ изследване при пациентката

Пациентката е с прогресиращи езикови и паметови нарушения. От проведеното невропсихологично изследване по време на хоспитализацията се установява тежка аномия. Вербалният контакт е силно ограничен. Общото когнитивно функциониране е в рамките на тежък дементен синдром MMSE = 2т. Езиковата експресия е тежко нарушена, с ехолалии и неологизми. Установява се конструктивна апраксия и аграфия.

#### Дискусия:

Касае се за пациентка на 67г. с бързо прогресиращ дементен синдром, в съчетание с поведенчески и езикови нарушения, екстрапирамиден синдром с тежка постурална нестабилност и атаксия. От проведеният МРТ на главен мозък се установява корова атрофия с лека пределекция фронтално и лявохемисфериално, несъответстваща на наличния тежък дементен синдром. При пациентката е установен положителен резултат за 14-3-3 протеин, а проведеният анализ за ликворни биомаркери разкрива изключително високи стойности на t-tau - 14978 pg/ml, на фона на леко повишени стойности на p-tau - 83 pg/ml и нормални стойности на Aβ1-42 - 722 pg/ml. Клиничната картина, хода на заболяването и данните от ликворологичния анализ за положителен резултат за 14-3-3 протеин и повишени стойности на t-tau при липса на фамилна обремененост довежда до вероятна диагноза болест на Кройцфелд-Якоб - спорадичен вариант (сБКЯ).

Като цяло сБКЯ е бързо развиващо се, фатално невродегенеративно заболяване, което може да се прояви по различни начини и е трудно да се диагностицира рано. Силните страни на нашия клиничен случай включват количественото определяне на биомаркерите при най-често срещаните невродегенеративни деменции, свързани с диференциално-диагностичния контекст на БКЯ, особено бързо прогресиращите форми на БА. Нашият клиничен случай демонстрира бързо прогресиращ дементен синдром с езикови и поведенчески нарушения, с невроизобразяващи промени, наподобяващи ФТД-езиков вариант и данни от ликворното изследване, подкрепящи диагнозата на вероятна БКЯ. Тъй като много пациенти със сБКЯ показват психиатрични симптоми в началото на болестния процес, диагностицирането на БКЯ изисква бдителност от страна на общопрактикуващи лекари и психиатри. Навременната консултация с невролог

несъмнено ще помогне за точна диагноза и прогноза, а също така може да помогне за намаляване на риска от ятрогенно предаване (чрез замърсен човешки хипофизарен растежен хормон, присадки от твърда мозъчна обвивка, трансплантация на роговица, мозъчни електроди и неврохирургични инструменти). Понастоящем няма терапия за модифициране на заболяването за сБКЯ, но бързата диагноза може да инициира подходящи палиативни грижи и да осигури известна емоционална подкрепа, както за пациентите, така и за членовете на семейството. Текущото лечение се фокусира, за да облекчи симптомите и да подпомогне пациентите по възможно най-добрия начин.

## Глава 4. ИЗВОДИ и ПРИНОСИ

### 4.1. Изводи

1. Изследването на ликворните биомаркери (A $\beta$ 1-42, t-tau, p-tau) при кохорта от 178 български пациенти с различни варианти на БА (n=87) и ФТД (n=91) установява промяна на окончателната диагноза при 24,72% (n=44) от тях. От изследваните пациенти с БА се установява промяна в диагнозата при БА с късно начало (23%), логопеничен вариант-ППА (25%) и БАРН-П (56%), докато при пациентите с ФТД се установява промяна при ФТД-П (35%), ФТД-НФ-ППА (25%) и ФТД-С-ППА (25%). Резултатите показват, че най-висока достоверност на клиничната диагноза достигат БАРН-типичен вариант и БАРН-ЗКА, при които диагнозата не се променя. Най-съществената промяна на клинично поставените диагнози е налична в групата на пациентите с БАРН-П и ФТД-П.
2. Честотата на различните варианти на БАРН е както следва: БАРН-типичен вариант 33% (28/84), БАРН-ЗКА 12% (10/84), БАРН-П 32% (27/84) и БАРН-езиков вариант 23% (19/84). Честотата на различните варианти на ФТД след изследване на ликворните биомаркери се установява както следва: ФТД-П (51/77) 66%, ФТД-НФ-ППА (9/77) 12%, ФТД-С-ППА (12/77) 15%, ФТД-Л-ППА (5/77) 7%. Интерес представлява фактът, че въпреки че групата пациенти с БАРН с атипичен езиков вариант се състои основно от пациенти с логопеничен вариант на ППА, в тази група се включват и пациенти със семантичен вариант ФТД и НФ-ППА с подлежаща патология на БА.
3. Двигателни нарушения (КБС, ПСП и ЛАС) се установяват в съчетание, както с клиничните прояви на ФТД, така и с вариантите на БА; БА с късно начало, в съчетание с двигателни нарушения, е налична при двама пациенти с КБС и един с ЛАС; БАРН-ЗКА с КБС се установява при пет пациенти; БАРН-типичен вариант с ПСП се наблюдава при двама болни. При пациентите с ФТД-П се установява съчетание с КБС при шест от тях, при двама – с ПСП, а при четирима – с ЛАС; в групата на ФТД-НФ-ППА се установява КБС при един пациент.
4. При пациентите с БА по-често срещан е женския пол (66%), докато при ФТД е мъжкия (56%). Диагностицирането на пациентите с ФТД отнема повече време, в сравнение с тези с БА, основно за сметка на езиковите варианти на ФТД, като при БА също най-времеемко е било диагностицирането на пациентите с БАРН-езиков. Интересен е фактът, че при 31% от пациентите с ФТД, заболяването дебютира с паметови нарушения. Процентното разпределение на пациентите с двигателните нарушения като първи симптом е най-голямо в групата болни с ФТД-П (14%), следвани от групата пациенти с БАРН-ЗКА (10%), въпреки, че клинично при пациентите с БАРН-П се установява най-често екстрапирамидна симптоматика (48%).
5. По отношение на наследствеността, вътрегруповият анализ открива, че автозомно-доминантните и фамилните случаи са с най-голяма честота при ФТД-НФ-ППА (44%), следвани от ФТД-П (26%), БАРН-типичен (25%) и БАРН-П (22%).

6. По отношение на артериалната хипертония и захарния диабет се установява по-голяма честота при БА с късно начало и ФТД-Л-ППА, които са с по-късна възраст на начало на симптомите, в сравнение с другите групи. Тютюнопушенето се открива значимо по-често при БАРН-П, в сравнение с ФТД-П. Употребяващите алкохол се установяват значимо по-често в групите на ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА. Тютюнопушенето и употребата на алкохол биха могли да се свържат и като последица от промените в поведението.
7. Ликворните нива на t-tau и p-tau при пациентите с ФТД са значимо по-ниски, в сравнение с пациентите с БА, докато нивата на ликворния A $\beta$ 1-42 при пациентите с ФТД са значимо по-високи, в сравнение с БА. Получените резултати от нашия анализ корелират напълно с данните от литературата. Интерес представлява вътрегруповият анализ на БА, който показва най-ниски стойности на A $\beta$ 1-42 в групата на БАРН-езиков. Анализът на ликворните нива на p-tau и t-tau при пациентите с различни варианти на ФТД установява, че те са значимо по-високи при пациентите с ФТД-Л-ППА, в сравнение с пациентите с ФТД-П.
8. Подробните невропсихологични и невроизобразяващи изследвания са есенциални за клиничната диагноза на различните варианти на БА и ФТД. Клиничната диагноза, базирана на невропсихологични и невроизобразяващи изследвания, въпреки ревизираните клинични критерии, не са достатъчни за правилната диагноза на различните варианти на БА и ФТД, поради голямото разнообразие на клиничните варианти, припокриването на фенотипа (клиничен, когнитивен, невропсихиатричен и невроизобразяващ), протеотипа и генотипа при тях, атипичното протичане на голяма част от наследствените форми и наличието на смесени форми. При подходящо подбрани случаи, ликворните биомаркери подпомагат диагнозата на БА и диференциалната диагноза от сродни заболявания.
9. Подробният анализ на невропсихологичните изследвания сред ревизираните групи въз основа на ликворните биомаркери установява:
  - a. Резултатите от нашето проучване сочат, че скрининговите скали при пациенти с езиков вариант на БА и ФТД имат по-нисък скор, който не отразява реалната тежест на деменцията.
  - b. По отношение на тестовете за оценка на вербална епизодична памет се демонстрира изразен дефицит не само при типичен амнестичен вариант на БА, но и при ФТД семантичен вариант, което допълнително корелира със степента на атрофията на медиалния темпорален лоб. При сравняването на двата теста за оценка на паметовите функции може да се каже, че тестът за оценка на невербалната епизодична памет е по-дискриминативен при езиковите варианти, а тестът за оценка на вербалната памет е по-дискриминативен в случаи на задна кортикална атрофия
  - c. От проведените изследвания на екзекутивните нарушения се установява, че пациентите с БАРН-П показват по-изразени нарушения, в сравнение с пациентите с ФТД-П.
  - d. От проведения анализ по отношение на поведенческите нарушения се демонстрира, че пациентите с ФТД-П, ФТД-С-ППА и БАРН-П, са най-тежко

- засегнати. Разпознаване на емоциите (социално познание) изразено затруднява пациентите с ФТД-НФ-ППА, БАРН-типичен вариант, ФТД-П и БАРН-П.
10. Въпреки високия общ когнитивен статус от скрининговите тестове, пациентите с изразени поведенчески нарушения (БАРН-П, ФТД-П) и изразени зрително-пространствени нарушения (БАРН-ЗКА) имат ниско ниво на ежедневно функциониране.
  11. Невроизобразяващите проучвания показват, че атрофията на медиалния темпорален лоб е характерна не само при БА с късно начало, но се наблюдава в значителна степен при ФТД-С-ППА и ФТД-Л-ППА. Интересно е, че се установява най-слабо изразена атрофия на медиалния темпорален лоб при пациенти с БАРН-езиков вариант и БАРН-П. Най-изразената атрофия на преден темпорален лоб се установява при пациенти с ФТД-С-ППА, ФТД-П и БАРН-П. Най-изразена фронтална атрофия се установява при ФТД-НФ-ППА и БАРН-П. Интересен също е фактът, че фронталната атрофия е по-изразена при БАРН-П, отколкото при ФТД-П. Най-ниски нива на задна кортикална атрофия са установени при БАРН-П.
  12. В нашето проучване са описани два изключителни редки случаи от групата на невродегенерация с натрупване на желязо (NBIA). Описан е първият генетично доказан случай на ВРАН в България с дебют на 34 години, при който е установен генетичен дефект в RDW45 гена. Вторият случай е с клинична картина на екстрапирамидна симптоматика, предхождаща деменция с ранно начало (31 годишна възраст), въпреки отрицателните генетични резултати за PANK2 и C19orf112. По наши данни, това са първите случаи на NBIA, при които са изследвани ликворни биомаркери с данни за намалено ниво на бета-амилоид в ликвора. Считаме наличието на ликворни промени с понижени нива на A $\beta$ 1-42 за интересна находка.
  13. Описваме спорадичен случай с вероятна ФТД-НФ-ППА, в съчетание с КБС и поведенчески нарушения с много ранно начало на 18 годишна възраст, като от проведеното изследване за ликворни биомаркери не са налични промени от алцхаймеров тип.
  14. Описваме пациентка на 67г. с клинично вероятна диагноза на БКЯ и атипично протичане с бързо прогресиращ дементен синдром, в съчетание с поведенчески и езикови нарушения по типа на НФ-ППА, екстрапирамиден синдром и атаксия. Подкрепящи диагнозата са положителен резултат за 14-3-3 протеин и изключително високи стойности на t-tau - 14978 pg/ml.
  15. Нужни са допълнителни биомаркери, включително неинвазивни и по-евтини такива, които да допринесат за по-голяма чувствителност и специфичност на диагнозата на различните невродегенеративни заболявания.

## **4.2. Приноси**

### **МЕТОДИЧНИ И НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ**

1. Събрана е голяма кохорта от пациенти с редки невродегенеративни заболявания с различни субтипове БА с ранно начало и ФТД и сродни заболявания, съобразно ревизираните критерии, при които са проведени клинични, невропсихологични, невризобразяващи и ликворни проучвания. Създадена е биобанка, включително ДНК банка, която е основа на настоящите и бъдещите генетични изследвания.
2. За първи път в България са въведени и валидизирани изследвания на ликворни биомаркери за диагноза на БА (A $\beta$ 1-42, t-tau, p-tau ) за рутинни клинични цели.
3. Приложени са подробна невропсихологична и невропсихиатрична батерия за когнитивна и поведенческа оценка на пациенти с различни форми на БА с ранно начало и сродни заболявания, в съответствие с ревизираните критерии.
4. Приложен е набор от визуални оценъчни невроизобразяващи скали за оценка на невроизобразяващите промени при БА с ранно начало и сродни заболявания.
5. Това е първото приложение на ликворни биомаркери при голяма кохорта пациенти с БА и ФТД в България. Ликворните биомаркери подобряват диагнозата не само на БА, но и допринасят значително за диференцирането, спрямо ФТД и други невродегенеративни заболявания, протичащи с деменция, и изтъкват необходимостта от тяхното приложение в клиничната практика.
6. При сравнение с консенсусно приетите критерии за подходящи пациенти за изследване на ликворни биомаркери, резултатите от нашето проучване подкрепят добавянето на групата пациенти с ФТД с късно начало за изследване на ликворни биомаркери за диагностични и диференциално-диагностични цели.
7. В потвърждение на скорошни литературни данни, нашето проучване подкрепя да се взема предвид диагнозата ФТД при деменция с късно начало, тъй като при 17% от изследваните пациенти се установява ФТД с късно начало.

### **НАУЧНО-ТЕОРИТИЧНИ**

1. По наши данни, това е първото проучване в литературата, което показва достоверността на клиничната диагноза във всички варианти на БА и ФТД с подробно проведени невропсихологични и невроизобразяващи изследвания.
2. Описани са атипична клинична картина на БА с ранно начало, БА с късно начало и ФТД, в съчетание с двигателни нарушения, като КБС, ПСП и ЛАС. По наши данни, съчетанието на БА с ЛАС е сред първите описани съобщения в литературата.
3. Описани са изключително редки невродегенеративни заболявания с приложение на ликворни биомаркери, в това число двама пациенти с различни генетични варианти от спектъра на NBIA с по-ниски нива на A $\beta$ 1-42 в ликвора, което подлежи на задълбочено патогенетично проучване.
4. Описан е случай с вероятна ФТД- нефлуентна ППА, в съчетание с КБС и поведенчески нарушения с дебют преди 20 годишна възраст. По наши данни, това е първият описан случай на дебют на ФТД преди 20 годишна възраст по литературни данни.

## ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Detection of pathogenic variants in Alzheimer's disease related genes in Bulgarian patients by pooled whole-exome sequencing - Sena Karachanak-Yankova, Dimitar Serbezov, Marta Mihaylova, Dragomira Nikolova, Lubomir Balabanski, Vera Damyanova, Olga Antonova, Rada Staneva, Mihail Ganev, Victoria Spasova, Blaga Rukova, Desislava Nesheva, Slavica Josifovska, Mikaela Stancheva, Diana Belejanska, Mariya Petrova, Shima Mehrabian, Lachezar Traykov, Savina Hadjidekova & Draga Toncheva (2023), *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 37:1, 74-78, DOI: 10.1080/13102818.2022.2155572
2. Съвременни подходи при диагноза и лечение на болестта на Алцхаймер – Д. Бележанска, И. Дрехарова, Ш. Мехрабиан, Л. Трайков, р. 64-74, *MedInfo Колекционерско издание Медицината през XXI век*, 01.2021, ISSN: 1314-0345
3. Rare genetic variants prioritize molecular pathways for semaphorin interactions in Alzheimer's disease patients – Lubomir Balabanski, Dimitar Serbezov, Maya Atanasoska, Sena Karachanak-Yankova, Savina Hadjidekova, Dragomira Nikolova, Olga Boyanova, Rada Staneva, Radoslava Vazharova, Marta Mihailova, Vera Damyanova, Desislava Nesheva, Diana Belejanska, Shima Mehrabian, Lachezar Traykov & Draga Toncheva. *Biotechnology and Biotechnological equipment*, 35:1, 1256-1262, 2021, DOI: 10.1080/13102818.2021.1964382
4. Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер и сродни заболявания – Д. Бележанска, Ш. Мехрабиан, Л. Трайков, *Неврология и невропсихология*, брой 2, 2018, стр. 5-21, ISSN: 2534-9783

## УЧАСТИЕ В НАЦИОНАЛНИ И МЕЖДУНАРОДНИ НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ВРЕМЕ НА РАЗРАБОТВАНЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Sena Karachanak-Yankova, Dragomira Nikolova, Marta Mihaylova, Dimitar Serbezov, Lubomir Balabanski, Vera Damyanova, Olga Antonova, Rada Staneva, Mihail Ganev, Victoria Spasova, Blaga Rukova, Desislava Nesheva, Slavica Josifovska, Diana Belejanska, Mariya Petrova, Shima Mehrabian, Latchezar Traykov, Savina Hadjidekova, Draga Toncheva, “Rare pathogenic variants in whole exome sequencing data of Bulgarian Alzheimer's disease patients”. European Human Genetics Conference, Vienna, Austria, June 11–14, 2022, EP10.040
2. Dragomira Nikolova, Marta Mihaylova, Dimitar Serbezov, Lubomir Balabanski, Vera Damyanova, Rada Staneva, Olga Antonova, Victoria Spasova, Mihail Ganev, Desislava Nesheva, Blaga Rukova, Diana Belejanska, Shima Mehrabian, Mariya Petrova, Sena Karachanak-Yankova, Latchezar Traykov, Savina Hadjidekova, Draga Toncheva, “Variants inferring high risk for frontotemporal dementia (FTD) in Bulgarian patients”. European Human Genetics Conference, Vienna, Austria, June 11–14, 2022, EP10.023
3. Бележанска Д., Попиванов И., Райчева М., Стоянова К., Кръчмарова Е., Начева Г., Дрехарова И., Мехрабиан Ш., Трайков Л., “Ликворни и невропсихологични биомаркери при пациенти с болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция”, XXI Национален конгрес по неврология, 02-05 юни 2022г. кк. Златни пясъци, Българска Неврология, юни 2022, том 23, допълнение 1, стр. 41
4. Мехрабиан Ш., Райчева М., Стоянова К., Дрехарова И., Бележанска Д., Попиванов И., Джанян А., Трайков Л., “Първо популационно проучване за оценка на модифицируеми фактори върху развитието на когнитивен дефицит”, XXI Национален конгрес по неврология, 02-05 юни 2022г. кк. Златни пясъци, Българска Неврология, юни 2022, том 23, допълнение 1, стр. 42
5. Karachanak-Yankova S., D. Serbezov, L. Balabanski, M. Mihaylova, D. Nikolova, M. Ganev, D. Nesheva, Z. Hammoudeh, B. Rukova, T. Dekova, D. Belezhanska, S. Mehrabian, M. Petrova, L. Traykov, S. Hadjidekova, D. Toncheva, Analysis of pathogenic variants in Alzheimer's disease related genes in cases, healthy young controls and centenarians. European Human Genetics Conference 2021- Virtual conference, August 28-31, 2021, P09.015.D/D
6. Mihaylova M, D. Serbezov, L. Balabanski, S. Karachanak-Yankova, D. Nikolova, M. Ganev, V. Damyanova, D. Nesheva, Z. Hammoudeh, B. Rukova, D. Belezhanska, S. Mehrabian, M. Petrova, L. Traykov, S. Hadjidekova, D. Toncheva, “Whole-exome sequencing indicates enrichment in MAP kinase activation pathway genes in Bulgarian dementia patients”. European Human Genetics Conference 2021 - Virtual conference, August 28-31, 2021, P09.043.D/D
7. Nikolova DN, D. Serbezov, M. Ganev, S. Karachanak-Yankova, M. Mihaylova, S. Mehrabian, M. Petrova, V. Damyanova, D. Belezhanska, L. Traykov, S. Hadjidekova, D. Toncheva., “Genomic data suggests the involvement of TLR5 variants in modifying the risk for Alzheimer's disease”, European Human Genetics Conference 2021- Virtual conference, August 28-31, 2021, P09.014.C/C
8. Serbezov D., M. Atanasoska, L. Balabanski, S. Karachanak-Yankova, R. Vazharova, D. Nikolova, M. Mihaylova, R. Staneva, O. Antonova, V. Damyanova, M. Ganev, V. Spasova, D.

- Nesheva, Z. Hammoudeh, S. Hadjidekova, D. Belezhanska, S. Mehrabian, M. Petrova, L. Traykov, D. Toncheva, "Whole-exome sequencing reveals differential enhancement of ion channels activity genes between Alzheimer patients and controls". European Human Genetics Conference 2021- Virtual conference, August 28-31, 2021, P09.009.B/V
9. Бележанска Д., "Ранна диагностика на Фронтотемпорална деменция", "Академия деменции", 16-18.10.2020 г., Разлог, България
  10. Бележанска Д, Попиванов И, Стоянова К, Райчева М, Кръчмарова Е, Начева Г, Мехрабиан Ш, Трайков Л; "Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция", XVIII Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19.05.2019 г. кк. Златни пясъци, Българска Неврология, май 2019, том 20, допълнение 7, стр. 46.
  11. Попиванов И, Мехрабиан Ш, Стоянова К, Райчева М, Бележанска Д, Трайков Л; абстракт "Диагноза, терапия и грижи за хората с деменция в страните от Дунавския регион", XVIII Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19.05.2019 г. кк. Златни пясъци, Българска Неврология, май 2019, том 20, допълнение 7, стр. 45.
  12. Belezhanska D., Popivanov I., Stoyanova K., Raycheva M., Krachmarova E., Nacheva G., Mehrabian S., Traykov L., "Cerebrospinal Fluid biomarkers in early onset dementia", WPA thematic congress. Ohrid, Macedonia, 15-18.05.2019г., Book of Abstracts, p. 19
  13. Бележанска Д., "Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер и сродни заболявания", "Академия деменции", 07-09.06.2019 г., Хисаря, България
  14. Бележанска Д, Мехрабиан Ш, Димова П, Тодоров Т, Тодорова А, Трайков Л, "Клинично представяне и ликворни биомаркери при пациент с Бета пропелер-протеин-асоциирана невродегенерация (ВРАН) - първият доказан случай в България ", Конкурс за най-актуален и интересно представен случай в областта на неврологията, 27.10.2018 г., Велинград, България
  15. Бележанска Д., "Нови подходи при диагностика на когнитивния упадък при Болест на Алцхаймер", "Pfizer Академия Запад" за специалисти по кардиология и неврология, 30.11-2.12.2018, Боровец, България
  16. Belezhanska D, Popivanov I, Mehrabian S., "Emotion processing deficits in patients with neurodegenerative disorders", DANDEC-2 / Dementia Master Classes Meeting, 29-31.10.2018, Skopje, Macedonia
  17. Belezhanska D., "Epidemiology of dementia in the Danube region", DANDEC-2 / Dementia Master Classes Meeting, 4-6.07.2018, Tirana, Albania
  18. Belezhanska D., Mehrabian S., Dimova P., Todorov T., Tournev I., Todorova A., Traykov L., "Clinical presentation and CSF biomarkers of a patient with Beta-propeller protein associated neurodegeneration: The first proven case from Bulgaria" , 21st Session Of The Balkan Medical Days, 06– 08 October, 2017, Sofia, Bulgaria – New Series, Volume 52, Supplement 1, October 2, A18-A19
  19. Belezhanska D., "Telemedicine and Robots in Dementia care", DANDEC-2/Dementia Master Classes Meeting, 10-12.10.2017, Belgrade, Serbia
  20. Belezhanska D., "Observational and interventional study design types", Dementia Master Classes Meeting, 13-15.06.2017, Podgorica, Montenegro

## НАГРАДИ

1. Второ място на постерната сесия на XXI Национален конгрес по неврология, 02-05 юни 2022г. кк. Златни пясъци - Д.Бележанска, И.Попиванов, М.Райчева, К.Стоянова, Е.Кръчмарова, Г.Начева, И. Дрехарова, Ш.Мехрабиан, Л.Трайков, “Ликворни и невропсихологични биомаркери при пациенти с болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция”, Българска Неврология, юни 2022, том 23, допълнение 1, стр. 41
2. Грамота от постерната сесия на XVIII Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19 май 2019г. кк. Златни пясъци – Бележанска Д, Попиванов И, Стоянова К, Райчева М, Кръчмарова Е, Начева Г, Мехрабиан Ш, Трайков Л; “Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция”; Българска Неврология, май 2019, том 20, допълнение 7, стр. 46.

## УЧАСТИЕ В НАЦИОНАЛНИ И МЕЖДУНАРОДНИ ПРОЕКТИ ПО ВРЕМЕ НА РАЗРАБОТВАНЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. 2020 - present Project: FRONTotemporal dementia Incidence European Research Study – FRONTIERS – Co-manager: Professor L. Traykov, Associate professor Shima Mehrabian.
2. 2018 – 2020 Project: Innovation for Dementia in the Danube Region – DTP2-087 INDEED – Coordinator: Professor A. Kurz, Co-manager: Professor L. Traykov, Associate professor Shima Mehrabian.
3. 2018 – 2019 Project: Dementia Master Classes – Phase II, Danube Region Strategy, Coordinator: Professor A. Kurz, Co-manager: Professor L. Traykov, Associate professor Shima Mehrabian.
4. 2017 – 2018 Project: Dementia Master Classes – Phase I, Danube Region Strategy, Coordinator: Professor A. Kurz, Co-manager: Professor L. Traykov, Associate professor Shima Mehrabian
5. 2016 - 2019 Project: Enhancing capacity of Neuroimaging and Biomarkers: Application in Early stage Alzheimer's Disease with Comorbidities, IAEA research contract № 20429.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторът на този труд благодари на научните си ръководители акад. Лъчезар Трайков, дмн и доц. Шима Мехрабиан-Спасова, дмн за оказаната подкрепа в изготвянето на плана за текущото изследване, за адекватното проследяване на неговото развитие и множеството допълнителни идеи, които имаха ключова роля в успешното осъществяване на този труд; на доц. д-р Маргарита Райчева, дп, д-р Катя Стоянова, дп и д-р Иво Попиванов, дп за помощта при подбора на невропсихологичната и невропсихиатричната батерия, за овладяването на методиката на невропсихологичното изследване и активното съдействие при нейното приложение; на проф. Геновева Начева и д-р Елена Кръчмарова от института по молекулярна биология към БАН „Акад. Р. Цонев“ за изследването на ликворните биомаркери съгласно всички международни изисквания; на всички лекари от трите отделения на Клиника по нервни болести към УМБАЛ „Александровска“ за оказаната помощ в набирането на кохортата от пациенти и на последно място, но определено не и по важност, на моето семейство за търпението във връзка с безбройните часове, прекарани в изработването на дисертационния труд, в които не бях до тях.