ХОМОЦИСТЕИН И КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ СЛЕД ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ

Н. Петрова[1], Ш. Мехрабиан[2], М. Райчева[2] и Л. Трайков[2]

[1]Клиника по неврология, "МБАЛ Русе" – Русе

[2]Клиника по неврология, МБАЛ "Александровска", Медицински университет – София

HOMOCYSTEINE AND POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENT IN BULGARIAN PATIENTS

N. Petrova[1], S. Mehrabian[2], M. Raycheva[2] and L. Traykov[2]

[1]Clinic of Neurology, "MHAT Ruse" – Ruse

[2]Clinic of Neurology, University Hospital "Aleksandrovska" – Sofia

Резюме:

Това проучване има за цел да определи връзката между хомоцистеина и когнитивните нарушения до една година след първи исхемичен мозъчен инсулт при български пациенти. Селектирани са 85 хоспитализирани пациенти с първи остър исхемичен инсулт (средна възраст 65.6 ± 5.6) без предишни когнитивни оплаквания. Пациентите са проследени лонгитудинално на петия ден, на първия, шестия и дванадесетия месец с подробна невропсихологична батерия. На изходната визита са проучени и редица демографски, клинични, невроизобразяващи и лабораторни променливи. Резултатите показват, че 78.8% от изследваните болни, прекарали мозъчен инсулт, имат хиперхомоцистеинемия (> 14 μmol/L). Повишените нива на хомоцистеин при пациентите, изследвани на 5-ия ден след съдовия инцидент, са свързани значимо с екзекутивна дисфункция и паметови нарушения от екзекутивен тип. rANOVA анализите показват значимо по-ниско представяне на тестовете за непосредствено припомняне, отсрочено припомняне и TMT-B на пациентите с повишени плазмени концентрации на хомоцистеин при всички проследяващи изследвания за една година. С мултивариантен регресионен анализ ние намираме, че хиперхомоцистеинемията въздейства значимо върху вниманието, екзекутивните функции и паметта. В заключение, резултатите от това проучване установяват директна връзка между повишените нива на хомоцистеин и когнитивните нарушения до една година след мозъчен инсулт. Хиперхомоцистеинемията е потенциално обратим рисков фактор и може да бъде идентифицирана сравнително рано. При установяване на такава връзка се предполага, че понижаване на нивото му с прием на витамини ще доведе до намаляване на честотата и прогресията на когнитивния спад след инсулт.

Ключови думи: деменция след инсулт, исхемичен инсулт, съдово когнитивно нарушение, рискови фактори, хомоцистеин

Адрес за кореспонденция: *Д-р Нели Петрова, Клиника по неврология, МБАЛ Русе, e-mail: npetrova27@yahoo.com*

Summary:

The objective of this study was to determine the association between homocysteine level and cognitive decline in first-ever post-stroke patients with cognitive impairments one year after onset. Eighty-five first-ever stroke inpatients (mean age 65.6 ± 5.6) without previous cognitive complaints were prospectively evaluated with a comprehensive neuropsychological battery at fifth day and at first, sixth and twelfth month thereafter. A wide range of demographic, clinical, radiological, and laboratory variables were examined. Our results showed that out of the 85 participants, 67 (78.8%) had hyperhomocysteinaemia (Hcy > 14 μmol/L). Higher Hcy levels at 5th day after stroke were significantly associated with executive dysfunction and memory impairment of executive type. Repeated measures analysis of variance (rANOVA) showed significantly worse performance on immediate recall, delayed recall and TMT-B in patients with high Hcy levels in

each follow-up exam. In multiple regression analysis, we found that the Hcy level significantly contributed to the attention and executive functions, and memory. In conclusion, the results of this study establish a direct association between elevated homocysteine levels and cognitive impairment one year after stroke. Hyperhomocysteinaemia is a potentially reversible risk factor and can be identified early. In establishing such a relationship, it is assumed that lowering homocysteine levels by vitamin supplementation will reduce the incidence and progression of cognitive decline after stroke.

Key words: post-stroke dementia, ischemic stroke, vascular cognitive impairment, risk factors, homocysteine

Address for correspondence: *Neli Petrova, MD, Clinic of Neurology, MHAT Ruse, e-mail: npetrova27@yahoo.com*

ВЪВЕДЕНИЕ

Патофизиологията на слединсултната деменция е многофакторна и рисковите фактори са все още ненапълно изяснени. През последното десетилетие повишеното ниво на плазмения хомоцистеин (Нсу) се очертава като потенциален рисков фактор за развитие на съдови заболявания, включително коронарни сърдечни заболявания и инсулт [17].

Хомоцистеинът е проучван при отделните подтипове инсулти в европейски и азиатски популации [6]. Въпреки че повечето проучвания установяват повишени нива на хомоцистеин при всички инсулти в сравнение с контроли, някои изследвания намират значими асоциации с определени подтипове, включващи болест на малките мозъчни съдове [15], поразяване на големите артерии [4] и първичен интрацеребрален кръвоизлив [8].

В допълнение, съобщава се за връзка между метаболизма на хомоцистеина и когнитивните функции – от лек когнитивен спад до съдова деменция и болест на Алцхаймер [17]. Много малко изследвания има обаче за прякото въздействие на хомоцистеина върху когницията при инсултни пациенти [6, 20, 22]. Идентифицирането на свързан с него когнитивен упадък е от съществено значение, тъй като може да се осъществят превенция и лечение със заместителна терапия с витамини [5].

Настоящото проучване има за **цел** да определи връзката между хомоцистеина и когнитивните нарушения до една година след първи исхемичен мозъчен инсулт при български пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването е провеждано в Клиниката по неврология на „МБАЛ – Русе". В него участват и 25 клинично здрави лица, които отговарят по възраст и образователен ценз на пациентите. Те не са прекарали мозъчносъдов инцидент, не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично или психиатрично заболяване и невропсихологичното изследване не показва нарушение на когнитивните им функции. Клиничната характеристиката на болните и здравите контроли е показана на табл. 1. Не се установяват значими разлики във възрастта и образованието на болните в сравнение със здравите контроли.

Таблица 1. Характеристики на включените групи болни и здрави контроли

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

Данните са средноаритметични (± SD); проведен е t-test за сравнение на данните между пациенти и здрави контроли; *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; несигнификантни резултати са отчетени с p > 0.5. MMSE – Mini Mental State Examination; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

В това проучване са включени 85 последователно хоспитализирани пациенти в Клиниката по неврология на „МБАЛ – Русе", с диагноза първи остър исхемичен мозъчен инсулт, на възраст между 50 и 80 години, в рамките на 3 дни след дебюта на заболяването. При постъпването е проведена КАТ на глава при всички пациенти. Наличието на придружител, с когото да се проведе интервю, е включващ критерий.

Изключващи критерии:

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

Първото изследване на селектираните пациенти е направено на петия ден след острия исхемичен инсулт. На изходното изследване са взети демографски и клинични данни относно рисковите фактори и придружаващите заболявания (артериална хипертония, захарен диабет, антихипертензивна и антидиабетна терапия, дислипидемия, тютюнопушене, предсърдно мъждене и миокарден инфаркт). Снети са физикален, неврологичен статус, проведени са ЕКГ и ехокардиография. Невропсихологични изследвания, NIHSS скала [1], скала за ежедневни дейности и депресия са направени на петия ден след инсулта, както и на първия, шестия и дванадесетия месец.

Лабораторните изследвания са проведени изходно и включват хематология, CRP, серумно ниво на хомоцистеин, кръвна захар, бъбречна и чернодробна функция, липиден профил (общ холестерол, триглицериди, LDL и HDL холестерол).

Когнитивни и невропсихиатрични изследвания

Подробна невропсихологична батерия, включваща тестове за ЛКН и обхващаща основните когнитивни области, е прилагана 4 пъти при всички селектирани пациенти – на изходното изследване, на първия, шестия и 12-ия месец. Изследвани са следните когнитивни области: 1) Общо когнитивно функциониране, 2) Вербална епизодична памет, 3) Внимание, 4) Екзекутивни функции, 5) Езикови функции, 6) Конструктивен праксис. Всички пациенти са оценени и с психиатричната скала за оценка на депресия – Geriatric Depression Scale (GDS). Ежедневните дейности са оценени с функционална скала „Instrumental Activities of Daily Living" (IADL) чрез интервю с придружителя на пациента.

Статистически анализи

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

Резултати

Разпределението на болните по възраст, пол и тежест на когнитивния дефицит е представено на табл. 1.

Захарният диабет е значимо по-чест при пациенти след прекаран инсулт в сравнение със здравите контроли. Не се установява значима разлика между двете групи по отношение на артериалната хипертония.

Средната стойност по скалата на NIHSS на изходното изследване е 4 ± 0.9 в острата фаза на инцидента. Лека депресия се наблюдава при 36.4% от пациентите в изходното изследване.

Пациентите са разделени в две подгрупи в зависимост от нивото на хомоцистеин при първоначалната оценка, като за гранична стойност е приета 14 μmol/L (според референтните стойности на клиничната лаборатория). Пациентите с повишени стойности на хомоцистеин (Hcy > 14) са 67 (78,8%), а тези с ниски нормални стойности (Hcy ≤ 14) са 18 (21,2%). Сравнени са техните постижения в невропсихологичните, неврологичните, функционалните и невропсихиатрични тестове и скали. Изследван е моделът на когнитивните промени при проследяващите визити в подгрупите.

На изходното ниво пациентите с повишени стойности на хомоцистеин показват по-ниски резултати при изследването на редица когнитивни области (табл. 2).

Най-тежки нарушения наблюдаваме при тестовете за екзекутивните функции, вербалното заучаване и отдалеченото припомняне. По-високото изходно ниво на хомоцистеин се асоциира значимо с екзекутивна дисфункция (по-бавно изпълнение при TMT-B) и паметово нарушение от екзекутивен тип (по-лошо извличане и свободно отсрочено припомняне).

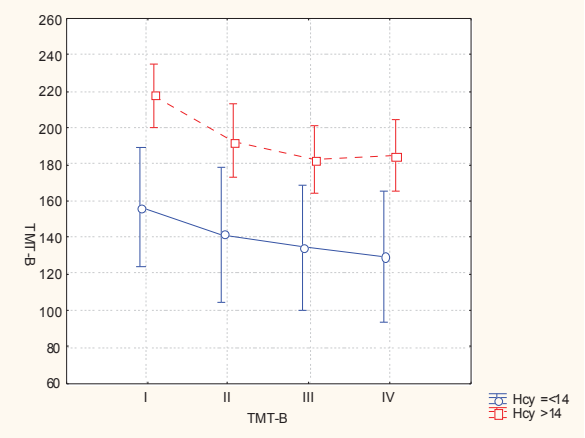
Репетитивният анализ rANOVA показва, че повишената плазмена концентрация на хомоцистеин води до статистически значимо по-лоши резултати при едногодишното проследяване на внимание и екзекутивни функции (TMT-B) (фиг. 1), а също и памет – непосредствено припомняне–опит I (фиг. 2) и отсрочено припомняне (фиг. 3).

Таблица 2. Невропсихологични резултати при двете подгрупи пациенти, разделени според концентрацията на хомоцистеин

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

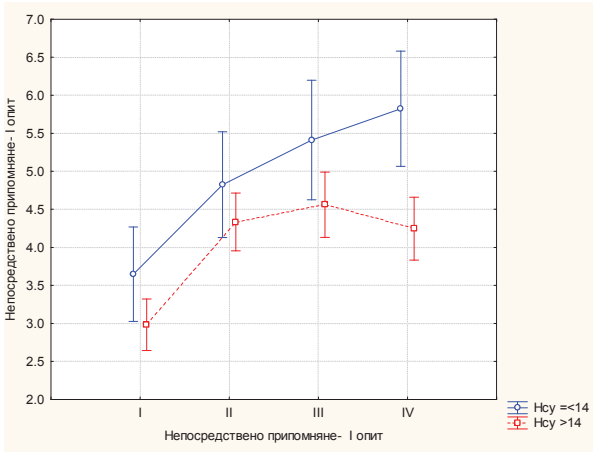
Данните са средноаритметични, стандартно отклонение е дадено в скоби. При сравняване (t-test) между двете групи, разделени според стойностите на хомоцистеин – * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Незначими резултати са с $p_s > 0.1$.

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



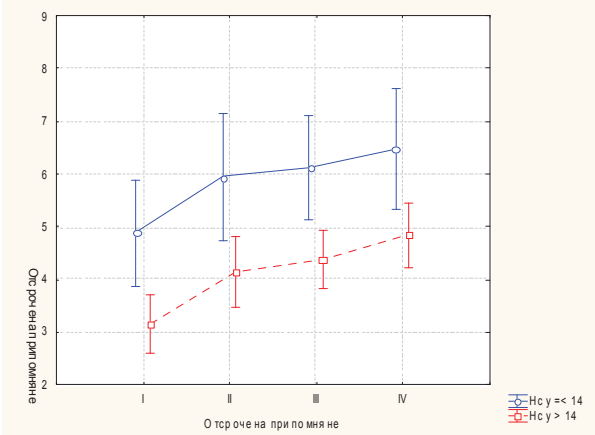
TMT-B – Trial Making Test-B; I – изследване на 5-ия ден; II – изследване на първия месец; III – изследване на шестия месец; IV – изследване на 12-ия месец

Фиг. 1. Проследяване на екзекутивните функции (TMT-B) на пациентите след исхемичен мозъчен инсулт, разделени в две подгрупи в зависимост от нивото на хомоцистеин след една година



I – изследване на 5-ия ден; II – изследване на първия месец; III – изследване на шестия месец; IV – изследване на 12-ия месец

Фиг. 2. Проследяване на паметовите процеси (непосредствено припомняне) на пациентите след исхемичен мозъчен инсулт, разделени в две подгрупи в зависимост от нивото на хомоцистеин след една година



I – изследване на 5-ия ден; II – изследване на първия месец; III – изследване на шестия месец; IV – изследаване на 12-ия месец

Фиг. 3. Проследяване на паметовите процеси (отсрочено припомняне) на пациентите след исхемичен мозъчен инсулт, разделени в две подгрупи в зависимост от нивото на хомоцистеин след една година

Различни модели на подобрение се наблюдават при останалите тестове за непосредствено припомняне ($F(3,216) = 2.65$, $p = 0.04$) и функционалния статус (IADL) ($F(3,216) = 2.65$, $p = 0.04$) в двете подгрупи. Групата пациенти с повишени стойности на хомоцистеин показва лека степен на зависимост в ежедневието.

При обработка на данните с мултивариантен регресионен анализ се установява, че повишената плазмена концентрация на хомоцистеин, изследвана в началото, води до статистически значимо по-лоши резултати при едногодишното проследяване на пациентите в няколко когнитивни об-

ласти: внимание и екзекутивни функции (TMT-B) ($b = 0.22$, $p < 0.01$), а също и памет – непосредствено припомняне ($b = -0.33$, $p < 0.001$) и отсрочено припомняне ($b = -0.30$, $p < 0.01$).

Обсъждане

Нашето проучване има за цел да определи връзката между хомоцистеин и когнитивните нарушения до една година след първи исхемичен мозъчен инсулт при български пациенти. Недостатъчен брой проучвания разкриват противоречиви данни за връзката между хомоцистеина и когнитивните нарушения след мозъчен инсулт. Резултатите показват, че 78.8% от селектираните болни, прекарали мозъчен инсулт, имат хиперхомоцистеинемия (> 14 μmol/L). Повишената концентрация на хомоцистеин при включването на 5-я ден от инсулта се асоциира значимо с екзекутивна дисфункция: по-бавно изпълнение при TMT-B и паметови нарушения от екзекутивен тип: по-лошо извличане и свободно отсрочено припомняне при относително съхранено разпознаване. rANOVA анализите показват статистически значимо по-лоши резултати при непосредствено припомняне-опит I, отсрочено припомняне и TMT-B при пациентите с повишено ниво на хомоцистеин на всички проследяващи изследвания за една година. Нивото на хомоцистеина влияе значимо върху отчетените резултати за внимание, екзекутивни функции и памет след една година, установено с мултивариантен регресионен анализ.

Установено е, че повишените нива на хомоцистеин са свързани с мозъчна атрофия и лезии в бялото вещество [3]. Отключващ фактор за хомоцистеин-медиираното съдово увреждане е ендотелното поражение чрез директна токсичност и апоптоза, като ендотелната дисфункция води до нарушена ендотелнозависима вазодилатация в съчетание с проинфламаторен и проатеросклеротичен ендотелен фенотип. Известно е, че високите нива на хомоцистеин са отговорни за повишената възбудимост на глутамат-зависимата част на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите, като това е потенциален механизъм на хомоцистеин-индуцираната когнитивна дисфункция.

Хомоцистеинът е свързан с когнитивния упадък, но не са ясни факторите, обуславящи тази зависимост. При проспективно проследяване на болнични пациенти не е установена самостоятелната роля на плазмените нива на хомоцистеина за постинсултния когнитивен спад [21]. McIlroy и съавтори [9] откриват повишени нива на хомоцистеин при пациенти със съдова деменция, но също така и при пациенти, преживели инсулт без деменция, и пациенти с болест на Алцхаймер (БА). Много други изследвания предполагат, че хиперхомоцистеинемията може да е независим рисков фактор за БА [10]. Високите нива на хомоцистеина са свързани с по-лошо представяне на когнитивните тестове независимо от структурните промени при МРТ [12]. Въпреки това някои проучвания показват, че нивото на хомоцистеина не се асоциира значимо с когнитивен упадък или с промени в когнитивните функции една година по-късно при пациенти след преживян инсулт [20]. The Sydney Stroke Study обаче съобщава за корелация между хомоцистеина и когнитивните нарушения в рамките на три до шест месеца след инсулт [21].

В нашето изследване пациентите с високи нива на хомоцистеин имат значимо по-лоши резултати на тестовете, оценяващи епизодичната памет, вниманието, екзекутивните функции и когнитивната подвижност. Подобна зависимост между повишения хомоцистеин и дефицит във вниманието и екзекутивните функции съобщават Sachdev и съавт. [21]. Съществуват предположения, че ранното измерване на хомоцистеин може да бъде предиктор за когнитивен спад в острата фаза на инсулта и следващите 6 месеца.

В няколко проучвания се изтъква, че връзката между хомоцистеин и исхемичен инсулт е пряко зависима от начина на живот и съдовите рискови фактори [13], като повишено кръвно налягане, захарен диабет, хиперлипидемия, тютюнопушене, напреднала възраст, пол и намалена физическа активност [2, 8, 11, 19]. Други автори посочват, че хиперхомоцистеинемията е потенциален модифицируем рисков фактор за инсулт, независим от ефекта на тютюнопушене, холестерол и артериално налягане [4, 14, 16].

Prins и съавт. [18] установяват, че повишеното ниво на хомоцистеин е свързано с по-нисък резултат за психомоторната скорост, паметта и общото когнитивно функциониране при 1077 недементни възрастни. В други проучвания се съобщава, че хомоцистеинът е независим предиктор за сумарния резултат от MMSE при възрастни индивиди. Sachdev и съавт. [21] съобщават, че повишеният плазмен хомоцистеин (> 12,4 μmol/l) се свързва с повишен риск за развитие на тихи мозъчни инфаркти при БА. Резултатите от тези проучвания предполагат, че хомоцистеинът има съществен ефект върху когницията при пациенти с инсулти, независимо от наличието на други рискови фактори.

Хиперхомоцистеинемията, свързана със слединсултно когнитивно увреждане, може да е индиректен маркер за ниски концентрации на витамин B12, B6 или фолиева киселина в резултат на

недостатъчен прием или нарушен транспорт до мозъка [5]. Едно скорошно проучване показва корелация между ниското ниво на фолиева киселина и повишения хомоцистеин с когнитивните функции при съдова деменция и БА [7].

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

По-доброто познаване и своевременното установяване на рисковите фактори за слединсултно когнитивно нарушение, адекватното им и своевременно повлияване може да увеличат ефективността на превантивните стратегии при тези пациенти.

Библиография

1. B r o t t , T. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. – Stroke, 20, 1989, 864-870.
2. C e n s o r i , B. et al. Plasma homocysteine and severe white matter disease. – Neurol. Sci., 28, 2007, 259-263.
3. D e n H e i j e r, T. et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. – Brain, 126, 2003, 170-175.
4. E i k e l b o o m , J. W. et al. Assotiation between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. – Stroke, 31, 2000, 1069-1075.
5. H o , G. Y. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients. – Stroke, 37, 2006, 456-460.
6. K h e d r , E. M. et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. – Neuropsychiatr. Dis. Treat., 5, 2009, 103-116.
7. K o r c z y n , A. Homocysteine, Stroke and Dementia. – Stroke, 33, 2002, 2343-2344.
8. L i , Z. et al. Multicenter Case-Control Study in China. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke. A multicenter case-control study in China (2003). – Stroke, 34, 2003, 2085-2090.
9. M c l l r o y , S. P. et al. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk of stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. – Stroke, 33, 2002, 2351-2356.
10. M o r r i s , J. C. et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. – Neurology, 39, 1989, № 9, 1159-1165.
11. N t a i o s , G. C. et al. Vitamins and stroke: the homocysteine hypothesis still in doubt. – Neulologist, 14, 2008, 2-4.
12. N u r k , E. et al. Plasma homocysteine and memory in the elderly: the Horhaland homocysteine study. – Ann. Neurol., 58, 2005, 847-857.
13. O ' C a l l a g h a n , P. et al. – the European COMAC group. Smoking and plasma homocysteine. – Eur. Heart J., 23, 2002, 1580-1586.
14. O k u b a d e j o , N. U. et al. Exploratory study of total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischemic stroke in Nigerians. – BMC Neurol., 8, 2008, 26.
15. P e r i n i , F. et al. Elevated plasma homocysteine in acute stroke was not associated with severity and outcome: stronger association with small artery disease. – Neurol. Sci., 26, 2005, 310-318.
16. P e r r y , I. J. et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. – Lancet, 346, 1995, 1395-1398.
17. P o h j a s v a a r a , T. et al. Clinical determinants of post-stroke dementia. – Stroke, 29, 1998, 75-81.
18. P r i n s , N. D. et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly, The Rotterdam Scan Study. – Neurology, 59, 2002, 1375-1380.
19. R e f s u m , H. et al. The Hordaland Homocysteine Study: a communitybased study of homocysteine, its determinants, and association with disease. – J. Nutr., 136, 2006, 1731S-1740S.
20. R o w a n , E. N. et al. Homocysteine and post-stroke cognitive decline. – Age Ageing, 36, 2007, 339-343.
21. S a c h d e v , P. S. et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischemic stroke: the Sydney Stroke Study. – Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 21, 2006, № 5-6, 275-283.
22. T a y , S. Y. et al. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. – J. Neurol. Sci., 250, 2006, 58-61.

Постъпила за печат на 25 април 2014 г.