

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Нели Стефанова Петрова

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

АВТОРЕФЕРАТ

на

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

Научна специалност: 03.01.19. Неврология

Научен ръководител:

Проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

Научно жури в състав:

Проф. д-р Радослав Райчев, дмн – рецензент

Доц. д-р Милена Миланова, дм – рецензент

Проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн – становище

Проф. д-р Стефка Янчева, дмн – становище

Проф. д-р Ара Капрелян, дм - становище

София, 2014

Дисертационният труд съдържа 181 страници, 19 таблици и 52 фигури. Библиографията обхваща 322 източника, от които 17 на кирилица и 305 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Катедрата по Неврология, МФ на МУ – София.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 17.09.2014 год. от 14.00 часа в аудиторията на Клиниката по неврология – УБ „Александровска“ – София, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, на открито заседание на Научно жури, съгласно Заповед на Ректора на МУ – София № РК 36-1150/03.07.2014 год.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет – София.

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

СЪДЪРЖАНИЕ:

	стр
1. Въведение	4
2. Цел, хипотези и задачи	6
3. Методики и контингент	8
4. Собствени проучвания	10
5. Обсъждане	40
6. Изводи и приноси	44
7. Научни публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд	46

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

БА	Болест на Алцхаймер
БКН	Без когнитивни нарушения
БМВ	Бяло мозъчно вещество
ДБМВ-И	Дълбоко бяло мозъчно вещество – инфратенториално
ДБМВ-С	Дълбоко бяло мозъчно вещество - супратенториално
ДСП	Дългосрочна памет
ИМИ	Исхемичен мозъчен инсулт
КТ	Компютърна томография
КСП	Краткосрочна памет
ЛКН	Леко когнитивно нарушение
МКБ	Международна класификация на болестите
МРТ	Магнитно-резонансна томография
МСБ	Мозъчно-съдова болест
ПВЛ	Перивентрикуларни лезии
СД	Съдова деменция
СКН	Съдово когнитивно нарушение
ТИА	Транзиторни исхемични атаки
ВМІ	Body Mass Index
ВNT	Boston Naming Test
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease
С-RP	С-реактивен протеин
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders 4th ed.
GDS	Geriatric Depression Scale
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IST	Isaac`s Set Test
MMSE	Mini Mental State Examination
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
TMT	Trail Making Test
SD	Standard deviation

1. ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

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

Когнитивните нарушения се срещат твърде често, но са недооценявани като значима последица от инсулта. Честотата на съдова деменция след прекаран инсулт варира от 12 до 32% в рамките на три месеца до една година след инсулта. Тези данни подчертават значимостта за изясняване на рисковите фактори, свързани с развитието на съдова деменция след прекаран инсулт, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторична профилактика на съдовите заболявания и когнитивните нарушения, предизвикани от тях.

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

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

2. ЦЕЛ, ХИПОТЕЗИ И ЗАДАЧИ

Цели:

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

Поставени са вторични цели на проучването:

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

Прегледът на литературата позволи да се формират следните хипотези:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. МЕТОДИКИ И КОНТИНГЕНТ

3.1. МЕТОДИКИ

3.1.1. Клиничен метод

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

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

Ежедневната активност е оценявана с 4-точкова версия на скалата за изпълнение на различни инструментални ежедневни дейности (4-IADL), свързани със способността за водене на независим живот

При всички участници в проучването се прилага и Mini-Mental State Examination (MMSE) - скринингова скала за общ когнитивен капацитет. Допълнително MMSE е разделена на 5 подскали: ориентация (време, място) – 10 точки, памет (регистрация + припомняне) – 6 точки, внимание – 5 точки, език (регистрация + припомняне) - 8 точки и праксис – 1 точка.

3.1.3. Невропсихологични методи

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

3.1.3.1. Изследване на паметта

Краткосрочната памет е оценявана чрез субтеста за 3 думи от MMSE; също и чрез Теста с 10 думи I-ви опит при заучаване. Дългосрочната вербална епизодична памет е изследвана с Word List Memory Test (WLMT) като част от невропсихологичната батерия CERAD.

3.1.3.2. Изследване на вниманието

Насоченото селективно внимание е изследвано с Trail Making Test (TMT) – част А. Разпределеното селективно внимание е изследвано с TMT-B тест.

3.1.3.3. Изследване на екзекутивните функции

Екзекутивните функции в настоящото проучване са изследвани с: TMT-B и категориална вербална флуидност - 15-секундната версия на Isaac's Set Test (IST).

3.1.3.4. Изследване на речта

Използвана е категориална вербална флуидност, а способността за назоваване е изследвана със съкратената версия на Boston Naming Test (BNT).

3.1.3.5. Изследване на зрително-пространствени способности и конструктивния праксис

Използвани са теста Figures copying, при който се изисква копиране на дву- и триизмерни фигури (кръг, ромб, два пресечени правоъгълника и куб), както и копиране на два пресичащи се пентагона.

3.1.3.6. Скала за оценка на депресивността

Приложена е Гериатричната скала за депресия – кратка версия (Geriatric Depression Scale - GDS).

3.1.4. Компютърна томография на главен мозък

На всички пациенти е проведена компютърна томография на глава с томограф General Electric Bright Speed S/N 218738NM3.

3.1.5. Статистически методи

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

3.2. КОНТИНГЕНТ

Проучването е проведено в Отделението по Съдова неврология на „МБАЛ-Русе” АД за период от 24 месеца. Изследвани са 85 последователно хоспитализирани пациенти, с диагноза първи остър исхемичен мозъчен инсулт, на възраст между 50–80 години, а също и 25 клинично здрави лица.

Таблица 1. Характеристики на включените групи

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

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

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

Първото изследване на подбраните пациенти е направено на петия ден от хоспитализацията. Невропсихологични изследвания, NIHSS скала, скала за ежедневни дейности (4-IADL) и депресия (GDS) са проведени на петия ден от хоспитализацията, на първия, шестия и 12-тия месец. Разпределението на болните и контролите по възраст, пол, образование, тежест на фокалния неврологичен и когнитивния дефицити са представени на табл. 1.

4. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

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

Включените пациенти допълнително са разделени на две подгрупи на базата на получения резултат от Isaac's Set Test (IST) в началото на проследяването.

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

4.1. Определяне честотата на леко когнитивно нарушение и деменция до една година и определяне на невропсихологични предиктори за развитие на деменция след една година

Неврологичният статус е изследван на петия ден от хоспитализацията, на първия, шестия и 12-тия месец (табл. 2).

Таблица 2. Неврологичен дефицит на включените пациенти

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

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

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

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

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

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

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

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

Единадесет болни не са успешно проследени.

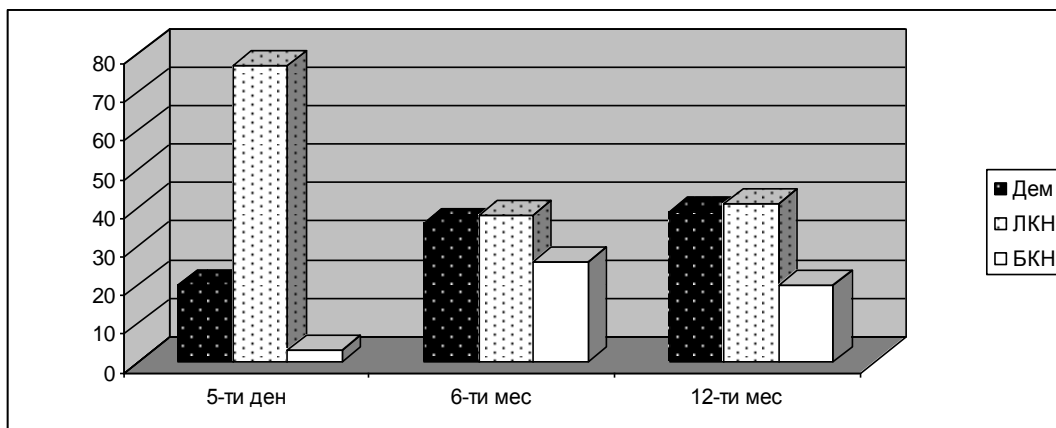
Определените подгрупи са проследени след една година. Проследяващите изследвания установяват, че:

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

Отчетено е каква част от пациентите са се подобрили, каква част са развили деменция, както и тези, които отговарят на критериите БКН, ЛКН и деменция след една година.

От групата на пациентите с деменция на изходното изследване, 4-ма болни подобряват когнитивния си статус, 3-ма болни се подобряват до степен на леко когнитивно нарушение, един болен - до степен без когнитивни нарушения и останалите остават с деменция. От групата на пациенти с леко когнитивно нарушение на изходното изследване, 27 болни остават с ЛКН, 18 болни развиват деменция и 12 пациента се подобряват до степен без когнитивни нарушения (фиг. 1).

Фигура 1. Проследяване на когнитивния статус на пациентите в подгрупи за една година



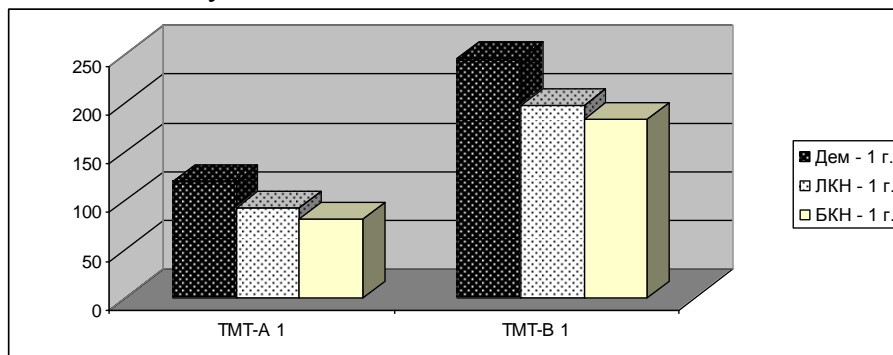
Дем - подгрупа пациенти с „деменция“; ЛКН - подгрупа пациенти с леко когнитивно нарушение; БКН - подгрупа пациенти без когнитивно нарушение.
 Данните са отразени в проценти

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

Ние сравняваме изходните показатели и невропсихологичните изследвания в трите подгрупи пациенти (БКН, ЛКН, Дем) определени на 12-тия месец. Резултатите показват значими разлики в степента на хипокампалната атрофия, в резултатите от IST–теста, TMT-A, TMT-B, във всички показатели на вербалната памет - отсрочено припомняне, разпознаване, непосредствено припомняне, в паметовата субскала на MMSE и MMSE оценката между пациентите с деменция и тези от другите групи (ЛКН/БКН) след една година проследяване (фиг. 2, фиг. 3, фиг. 4).

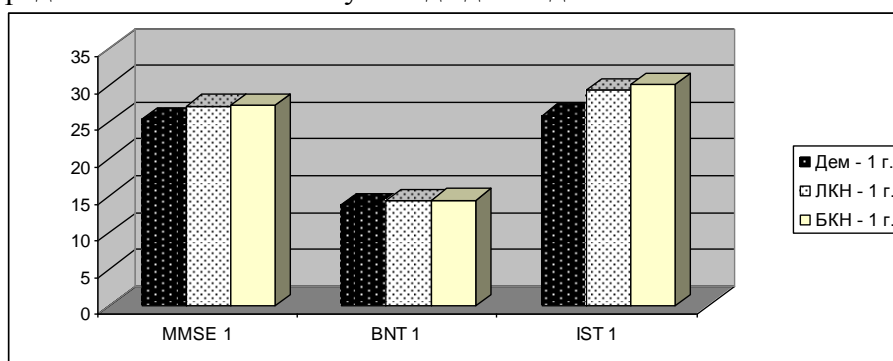
Анализът не установява значими разлики между определените групи в края на първата година след инсульта по отношение на съдовите рискови фактори, лабораторните показатели, както и резултатите от тестовете, касаещи назоваването, праксиса и конструкторните способности от първото изследване на петия ден.

Фигура 2. Сравнение на изходните стойности на TMT-A и TMT-B в подгрупи пациенти според когнитивния им статус след една година



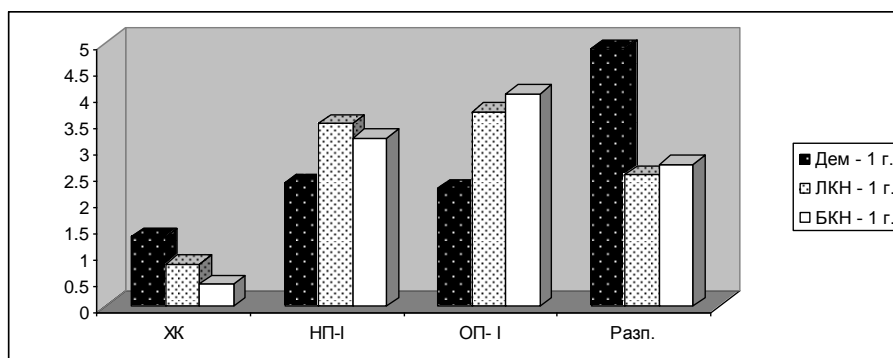
TMT-A 1 - изходно изследване; TMT-B 1 – изходно изследване

Фигура 3. Сравнение на изходните стойности на MMSE, IST, BNT тестове в подгрупи пациенти според когнитивния им статус след една година



MMSE 1- Mini Mental State Examination, изходно изследване; BNT 1 – Boston Naming Test, изходно изследване; IST 1 - Isaac’s Test, изходното изследване

Фигура 4. Сравнение на изходните стойности на хипокампалната атрофия и вербалната епизодична памет в подгрупи пациенти според когнитивния им статус след една година



ХК - хипокампадна атрофия; НП-І – непосредствено припомняне, изходно изследване; ОП-І – отдалеч. припомняне, изходно изсл.; Разп. – разпознаване, изходно изследване

4.2. Невропсихологични, функционални и невропсихиатрични проучвания и тяхното проследяване

Изследван е функционалният, неврологичен, когнитивен и невропсихиатричен статус на пациентите на 5-ия ден от хоспитализацията, като данните са съпоставени със здрава контролна група; направено е последващо проследяване на пациентите на първия месец, на шестия месец и на дванадесетия месец след инсульта.

Статистически значима е разликата в изходното ниво на общия когнитивен статус (MMSE), който остава в диапазона на лекото когнитивно нарушение за пациентите. Таблица 3 показва резултатите от невропсихологичните, функционалните и невропсихиатричните скали при контролите и пациентите в началото и при последващите проследяващи оценки.

Таблица 3. Невропсихологично, функционално и невропсихиатрично представяне при нормални здрави контроли (НК) и пациентите в началото и последващи оценки

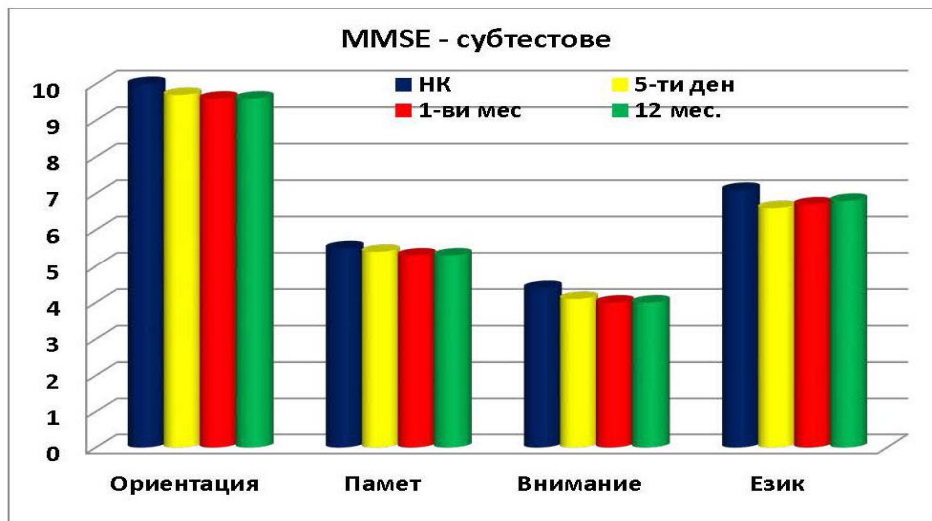
	Контроли	Пациенти с инсулт 5-ти ден	Пациенти с инсулт 1-ви месец	Пациенти с инсулт 6-ти месец	Пациенти с инсулт 12-ти месец
MMSE	27.9 (1.3)	26.6 (2.3)**	26.3 (2.8)**	26.9 (2.2)*	26.4 (2.8)*
• Ориентация	10.0 (0.0)	9.7 (0.6)*	9.6 (1.0)*	9.7 (0.7)*	9.6 (0.8)**
• Памет	5.5 (0.7)	5.4 (0.8)	5.3 (0.9)	5.4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

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

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

Функционалните инструментални ежедневни дейности са значително засегнати при повечето пациенти с инсулт. Най-съществени различия между пациентите и нормалните здрави контроли се откриват при тестовете, оценяващи ориентацията, екзекутивните функции и паметта. Общото когнитивно функциониране на пациентите като сбор точки (MMSE) в началото е значително по-ниско от средната оценка на здравите контроли (НК). Общата оценка от MMSE е редуцирана поради дефицит в ориентацията и езика, макар че пациентите са като цяло с относително съхранено езиково функциониране (фиг. 5).

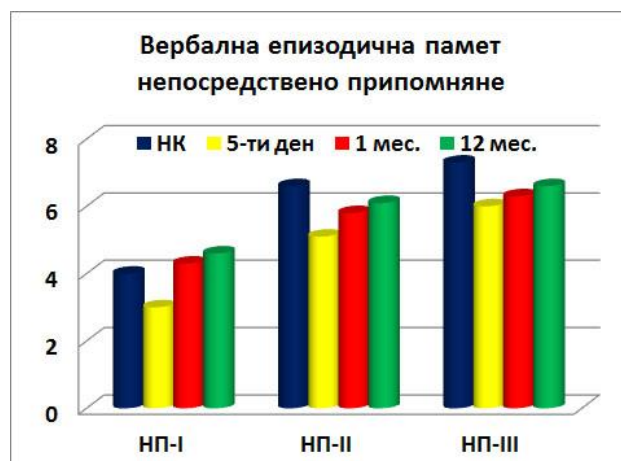
Фигура 5. Резултати от проследяващите субтестове за общо когнитивно функциониране



MMSE - Mini Mental State Examination; НК - Контроли

Пациентите са със значимо по-ниски резултати при всички изследвания на вербална флуидност (IST). Тяхното представяне при тестването на паметта се характеризира с нарушения в краткосрочната памет, забавено заучаване, пониско ниво на припомняне на заученото и извличането от дългосрочната памет (фиг. 6, фиг. 7).

Фигура 6. Резултати от проследяващите тестове, оценяващи вербалната епизодична памет – непосредствено припомняне



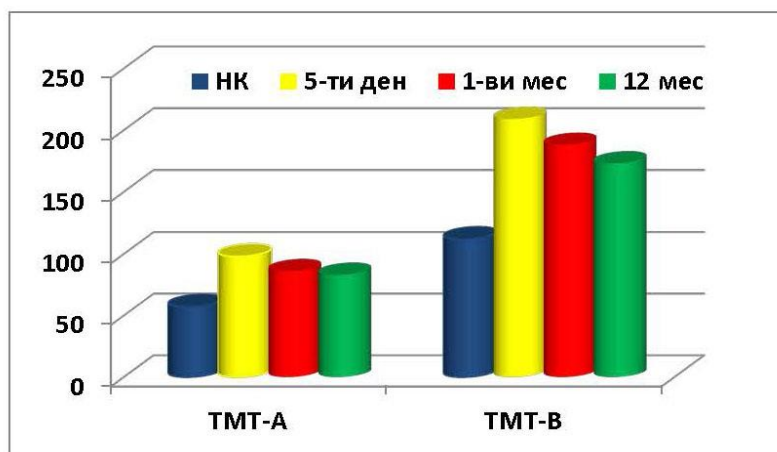
НП-I – Непосредствено припомняне-опит I, НП-II - Непосредствено припомняне-опит II; НП-III - Непосредствено припомняне-опит III; НК – Контроли

Фигура 7. Резултати от проследяващите тестове, оценяващи вербалната епизодична памет – отсрочено припомняне и разпознаване



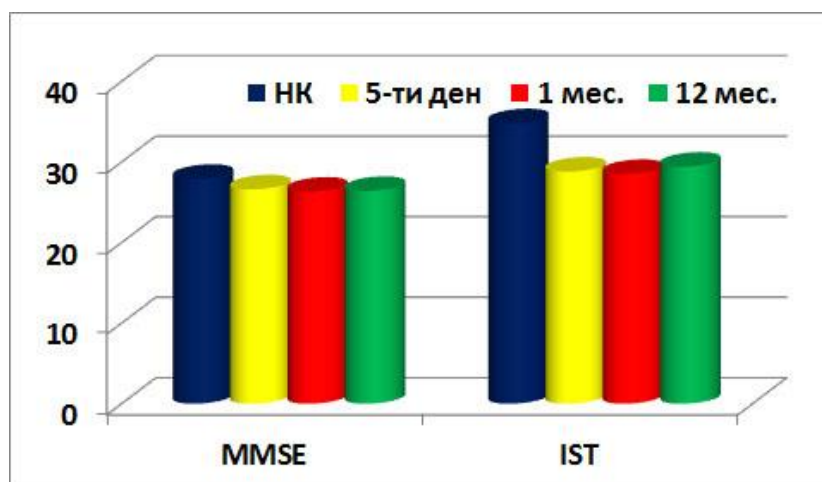
ОП – Отсрочено припомняне; НК - Контроли

Фигура 8. Резултати от тестове, оценяващи вниманието и екзекутивните функции (скорост на обработка на информацията и превключване на вниманието)



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

Фигура 9. Резултати от изследването на общото когнитивно функциониране (MMSE) и екзекутивните функции (вербална флуентност) (IST)



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

Най-значими разлики между двете групи за целия период на проучването се установяват при тестовете, които изследват екзекутивните функции – IST и TMT (А и В). Последващите оценки при проследяването разкриват някои промени в профила на нарушенията, но общото когнитивно представяне (MMSE) и екзекутивните функции (фиг. 8, фиг. 9) остават на значимо по-ниско ниво в сравнение с контролите. Пациентите показват по-добри резултати при изследването на 6-ия месец, но една година след инсульта се отчитат по-ниски резултати при когнитивните тестове, както и при функционалната скала за изпълнение на различни ежедневни инструментални дейности (4-IADL), свързани със способността за водене на независим живот. По отношение на тестовете, оценяващи езиково-речевите способности и конструктивния праксис, анализът на данните показва липса на значими разлики между пациентите и здравите контроли през целия едногодишен период.

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

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

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

4.3.1. Клинична характеристика

При всички 85 включени пациенти, както и при здравите контроли е снета подробна анамнеза за минали и съпътстващи към момента заболявания. Приложени са подробни лабораторни изследвания на кръв и урина. Единадесет болни не са успешно проследени. Снети са данни за предшестваща артериална хипертония, захарен диабет, ритъмни и проводни сърдечни нарушения, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, тютюнопушене. Отразени са телесното тегло и ръст, съответно е изчислен индекса на телесна маса (BMI).

4.3.2. Съдови рискови фактори

Оценявани са следните съдови рискови фактори: артериална хипертония, захарен диабет, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, предсърдно мъждене, преживян миокарден инфаркт, затлъстяване (оценено с BMI), тютюнопушене.

4.3.3. Лабораторни изследвания

Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина, кръвна захар, серумни електролити, липиден профил – холестерол и триглицериди, С-реактивен протеин (С-RP), концентрация на хомоцистеин в кръвта.

4.3.4. Неврорадиологични маркери

При хоспитализацията на всички пациенти е проведена нативна компютърна томография (КТ) на глава в първите 24 часа. Изследвани и оценявани са налични изменения в базалните ганглии (БГ), бялото мозъчно

вещество (БМВ) и хипокампална атрофия (ХА). В изследването е използвана скалата на Scheltens - Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging, но адаптирана за КТ. За оценка на хипокампалната атрофия (ХА) също е приложена визуална скала на Scheltens - Visual rating of medial temporal lobe atrophy. Степента на ХА е оценявана от 0 до 4 точки.

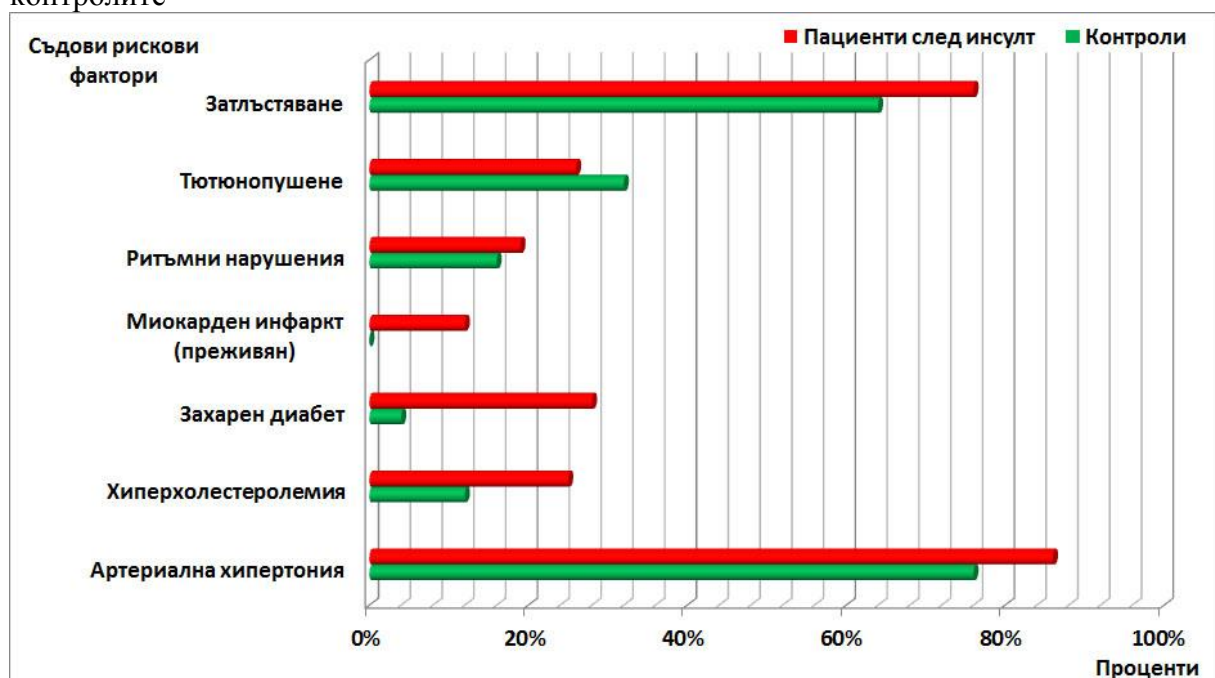
Захарният диабет е значимо по-чест при пациенти след прекаран инсулт в сравнение със здравите контроли. Не се установява значима разлика между двете групи по отношение на артериалната хипертония и останалите съдови рискови фактори (табл. 4, Фиг. 10).

Таблица 4. Съдови рискови фактори на пациентите и здравите контроли

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

АХ – Артериална хипертония; МИ – миокарден инфаркт

Фигура 10. Сравняване съдовите рискови фактори на пациентите след инсулт и контролите



5.3.5. Влияние на съдовите рискови фактори за когнитивни нарушения

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

Установихме, че артериалната хипертония и тежестта на хипокампалната атрофия влияят значимо върху функционалния изход след една година, оценяван с 4-IADL скалата (табл. 5).

Таблица 5. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху функционалния изход (4-IADL) на 12-ти месец

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

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

Захарният диабет има статистически значимо влияние за настъпилите нарушения във вниманието на 12-я месец след инсулта (табл. 6).

Таблица 6. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху вниманието (субтест от MMSE) на 12-ти месец

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

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

Установихме, че тютюнопушенето оказва статистически значимо влияние върху ексекутивните функции, вниманието и вербална епизодична памет – отсрочено припомняне (Тест 10 думи), проследени на 12-я месец при пациентите с инсулт (табл. 6, табл. 7, табл. 8).

Таблица 7. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху ексекутивните функции (ТМТ-В) на 12-ти месец

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

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

Таблица 8. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху вербалната епизодична памет – отсрочено припомняне (Тест 10 думи) на 12-ти месец

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

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

4.3.6. Лабораторни маркери за когнитивни нарушения

Повишената плазмена концентрация на хомоцистеин, изследвана в началото, води до статистически значимо по-лоши резултати при едногодишното проследяване на пациентите в няколко когнитивни области:

внимание и ексекутивни функции (ТМТ-В), а също и памет – непосредствено припомняне (Тест 10 думи–I опит) и отсрочено припомняне (Тест 10 думи) (табл. 7, табл. 8, табл. 9).

Таблица 9. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху памет – непосредствено припомняне-опит I (Тест 10 думи) на 12-ти месец

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

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

5.3.7. Неврорадиологични маркери за когнитивни нарушения

Тежестта на хипокампалната атрофия, оценена чрез 5-степенната скала на Scheltens и съавтори статистически значимо е свързана с по-ниските резултати на 12-я месец в следните когнитивни области: общо когнитивно функциониране - MMSE, внимание и ексекутивни функции (ТМТ-В) и IST, памет-субтест от MMSE и тест 10 думи-непосредствено припомняне, отсрочено припомняне и разпознаване (табл. 6, табл. 7, табл. 8, табл. 9, табл. 10, табл. 11, табл. 12, табл. 13).

Таблица 10. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху общото когнитивно функциониране (MMSE) на 12-ти месец

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

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

Таблица 11. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху краткосрочна памет (субтест от MMSE) на 12-ти месец

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

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

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

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

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

Таблица 13. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху ексекютивните функции (IST) на 12-ти месец

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

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

Лезиите в базалните ганглии (БГ) разделени на: нуклеус каудатус, путамен, глобус палидус, таламус и вътрешната капсула; измерени чрез скалата на Scheltens и съавтори, показват значимо въздействие върху езиковото представяне (субтест от MMSE) и вниманието/екзекутивните функции (ТМТ-В) (табл. 7, табл. 14).

Таблица 14. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху езика (субтест от MMSE) на 12-ти месец

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

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

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

Isaac`s Set Test (IST) оценява вербалната флуидност чрез измерване способността за генериране на поредица от думи в четири специфични семантични категории (животни, плодове, цветове и градове) в интервал от 15 секунди.

5.4.1. Клинична характеристика

Във вторичните анализи пациентите след инсулт са разделени в две групи, като за разделителна стойност е определен резултат от 28 точки при IST, съответстващ на образователното равнище на субектите и са сравнени техните постижения в невропсихологичните, неврологични, функционални и невропсихиатрични тестове и скали. Пациентите с IST резултат (IST>28) в рамките на нормалните граници за средно и висше образование (когнитивно съхранени) са 46 (54,1%); а тези, които са изложени на риск от когнитивен упадък (IST ≤ 28), са 39 пациенти (45.9%) (фиг. 11).

Фигура 11. Съотношение между когнитивно съхранените и пациентите „в риск“



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

Таблица 15. Базисни характеристики при нормални здрави контроли (НК) и пациентите на 5-я ден след настъпването на инсульта

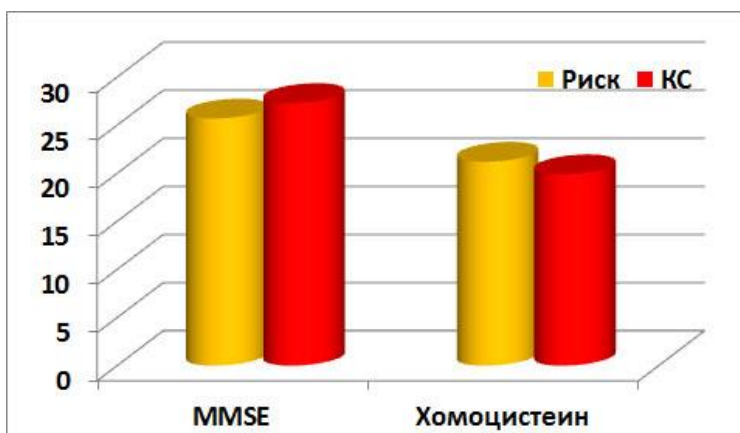
Включване	Контроли N=25	Пациенти след инсулт N=85	Пациенти след инсулт (когн.съхран.) (IST > 28) N=46	Пациенти след инсулт (в риск) (IST ≤ 28) N=39
Възраст	64.1 (5.3)	65.6 (5.6)	64.5 (6.0)	66.6 (5.4)
MMSE	27.9 (1.4)	26.6 (2.3) ***	27.3 (1.4)**	25.7 (2.7)
Хомоцистеин	-	20.2 (8.7)	19.9 (8.5)	21.2 (8.8)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

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

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

Таблица 15 и фиг. 12 показват разпределението на демографските и клинични характеристики в подгрупите според изходния резултат от IST.

Фигура 12. Сравняване на изходните резултати от MMSE и нивото на хомоцистеин в двете групи



Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени

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

На изходното ниво пациентите с риск за когнитивен спад имат значимо по-ниски резултати при изследването на повечето когнитивни области. Конструктивният праксис се оказва незначимо повлиян в тази група. Също така тази група пациенти имат лека аномия при изследване на речта (BNT) (фиг. 13) и леки депресивни симптоми (GDS).

Фигура 13. Сравняване на изходните резултати от назоваването и конструктивните умения в двете групи и контролите



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

Фигура 14. Сравняване на изходните резултати при изследване на вербалната епизодична памет – непосредствено припомняне в двете групи пациенти и контролната група



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

Фигура 15. Сравняване на изходните резултати при изследване на вербалната епизодична памет – отсрочено припомняне и разпознаване в двете групи пациенти и контролната група

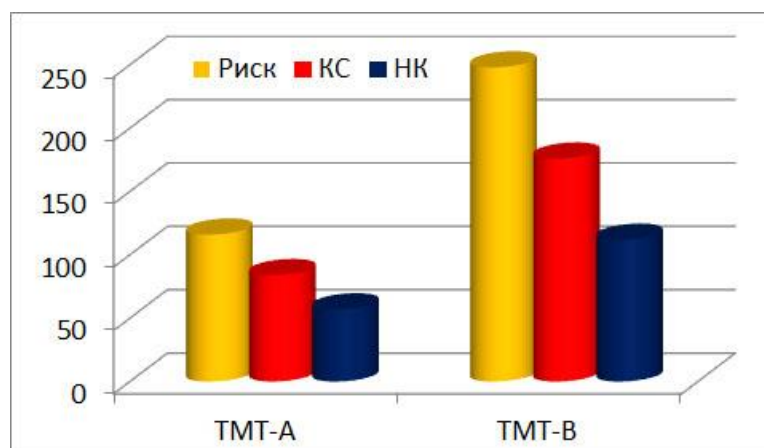


ОП – Отсрочено припомняне; Риск – пациенти „в риск“; КС – когнитивно съхранени

Най-тежки нарушения при пациентите в риск наблюдаваме при тестовете за екзекутивните функции и вербалното заучаване. Общият когнитивен капацитет (MMSE) и функционалният статус (4-IADL) също са засегнати в значителна степен.

Пациентите в риск имат също силно изразен дефицит в способностите за фиксиране, запомняне и възстановяване на скоро заучена информация с модел на паметово нарушение, подобно на това при засягане на медиалния темпорален дял – по-ниска крива на учене, нарушение в отсроченото припомняне и разпознаването (фиг. 14, фиг. 15). При всички проследяващи когнитивни тестове, касаещи процесите на обработка на информацията, стратегическото паметово търсене и генериране, когнитивната подвижност и работната памет (IST, TMT – част А, В), се демонстрират статистически значими нарушения при инсултните пациенти в риск (табл. 16, фиг. 16).

Фигура 16. Сравняване на изходните резултати от тестовете за внимание/екзекутивни функции в двете групи пациенти и контролната група



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

Таблица 16. Базисно невропсихологично, функционално и невропсихиатрично представяне (на 5-я ден от хоспитализацията) при двете подгрупи пациенти, разделени според резултата от IST

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

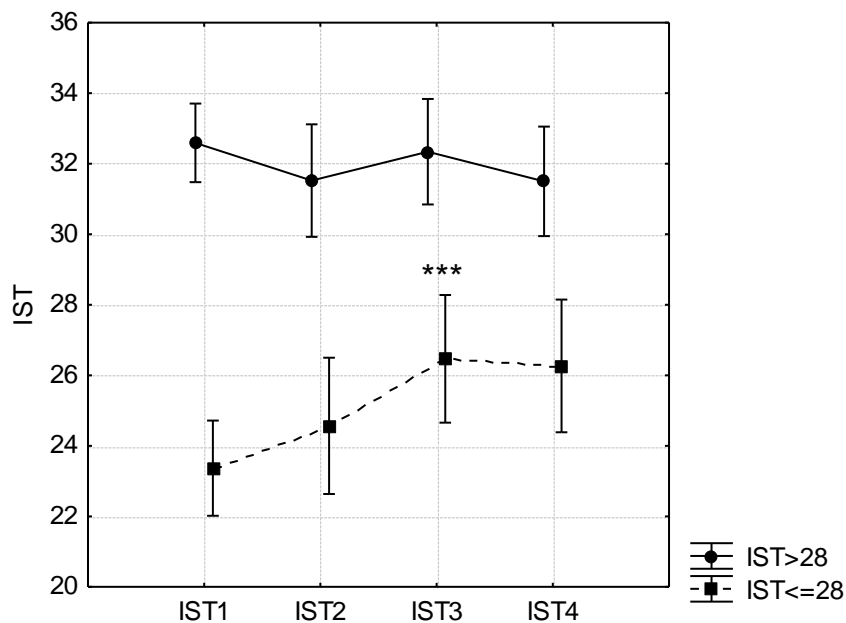
Данните са средноаритметични, стандартно отклонение е дадено в скоби. При сравняване (t-test) между двете групи, разделени според резултата от IST - * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Незначими разлики са с $p_s > 0.1$.

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

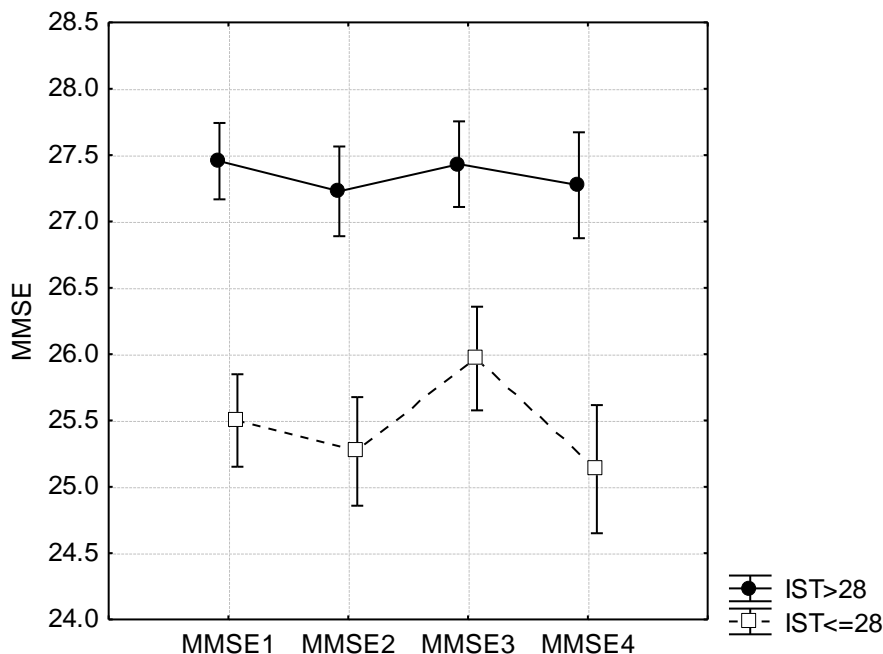
Репетитивният дисперсионен анализ на зависима променлива (rANOVA) показва, че при проследяващите оценки групата пациенти в риск показват значително подобрение в IST резултата след 6-тия месец, но въпреки това остава със значимо по-ниски резултати дори и на 12-тия месец в сравнение с групата когнитивно съхранени пациенти (фиг. 17).

Независимо от установения изключително значим главен ефект при оценка на MMSE в подгрупите, тя не търпи съществена промяна през целия период на проследяване (фиг. 18).

Фигура 17. Интеракция между IST при двете групи. *** - $p < 0.001$; IST 1 – на 5-тия ден; IST 2 – на 1-вия месец; IST 3 – на 6-ия месец; IST 4 – на 12-ия месец



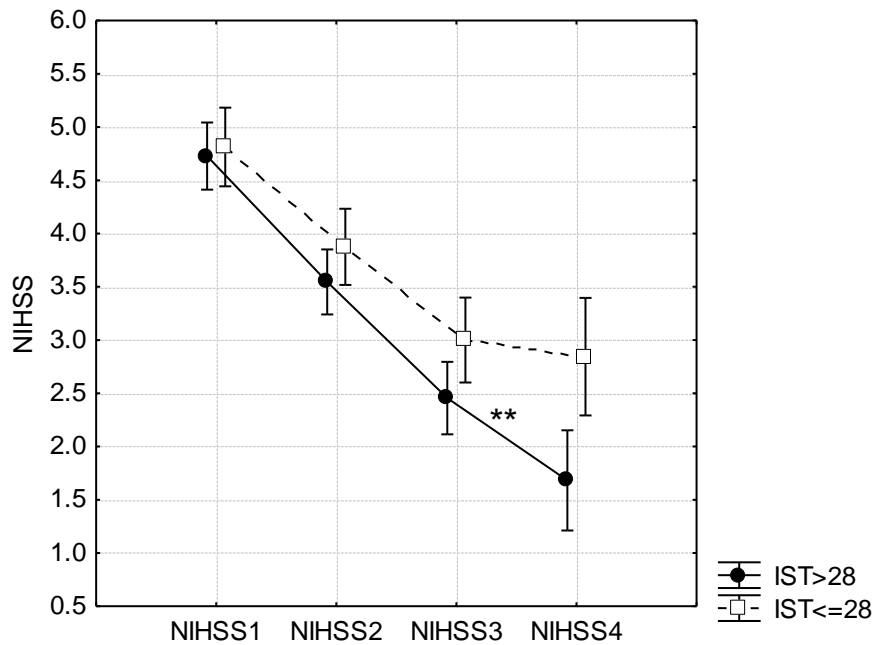
Фигура 18. Главен ефект при подгрупите по отношение на MMSE. MMSE1 – на 5-тия ден; MMSE2 – на 1-вия месец; MMSE3 – на 6-ия месец; MMSE4 – на 12-ия месец



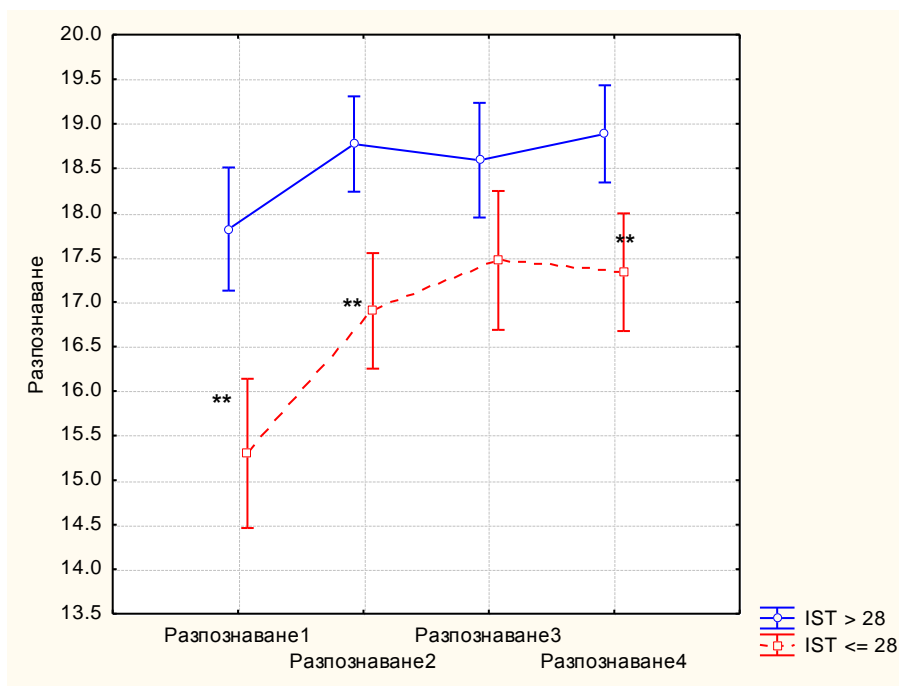
Ние наблюдаваме подобрение и възстановяване в огнищния неврологичен дефицит при двете подгрупи след една година, но същественото е, че

тенденцията към неврологично възстановяване е значимо по-лоша при пациентите „в риск“ (фиг. 19).

Фигура 19. Интеракция между NIHSS при двете групи. ** - $p < 0.01$; NIHSS1 – на 5-тия ден; NIHSS2 – на 1-вия месец; NIHSS3 – на 6-ия месец; NIHSS4 – на 12-ия месец



Фигура 20. Интеракция между „Памет – Разпознаване“ при двете групи пациенти. Разпознаване 1 – на 5-тия ден; Разпознаване 2 – на 1-вия месец; Разпознаване 3 – на 6-ия месец; Разпознаване 4 – на 12-ия месец



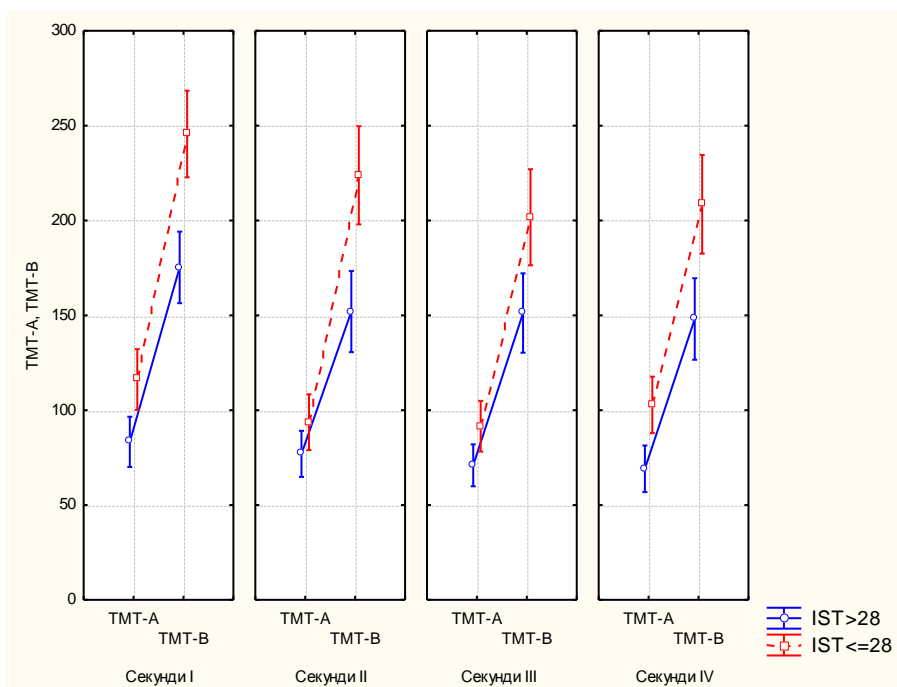
От компонентите на паметта се наблюдава цялостно подобрене в разпознаването след една година, но със значително по-ниско ниво на постижение в групата пациенти „в риск“ (фиг. 20).

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

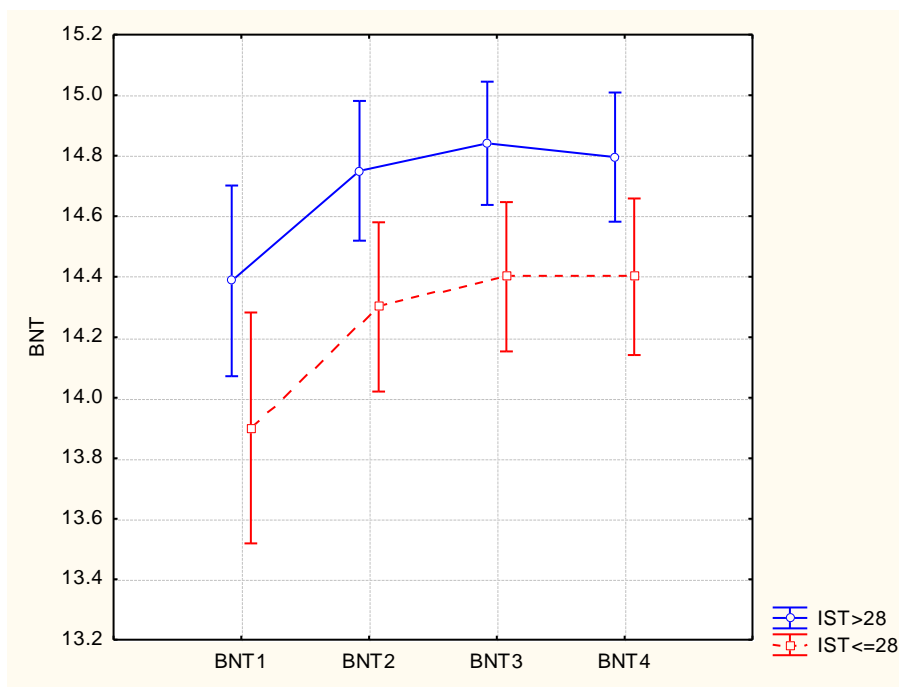
При оценка на езекутивните функции и вниманието (ТМТ част А, В) в групите, разделени на базата на изходния резултат от IST, също не се отчитат значими различия, макар като цяло за пациентите „в риск“ резултатите са по-ниски (фиг. 21).

При лонгитудиналното проследяване не се констатират съществени разлики и при изпълнението на тестовете, оценяващи речта (BNT), конструктивния праксис (Figures copying), а също и в депресивните симптоми, изследвани с Гериатрична скала за депресия (GDS) в двете подгрупи инсултни пациенти (фиг. 22, фиг. 23, фиг. 24).

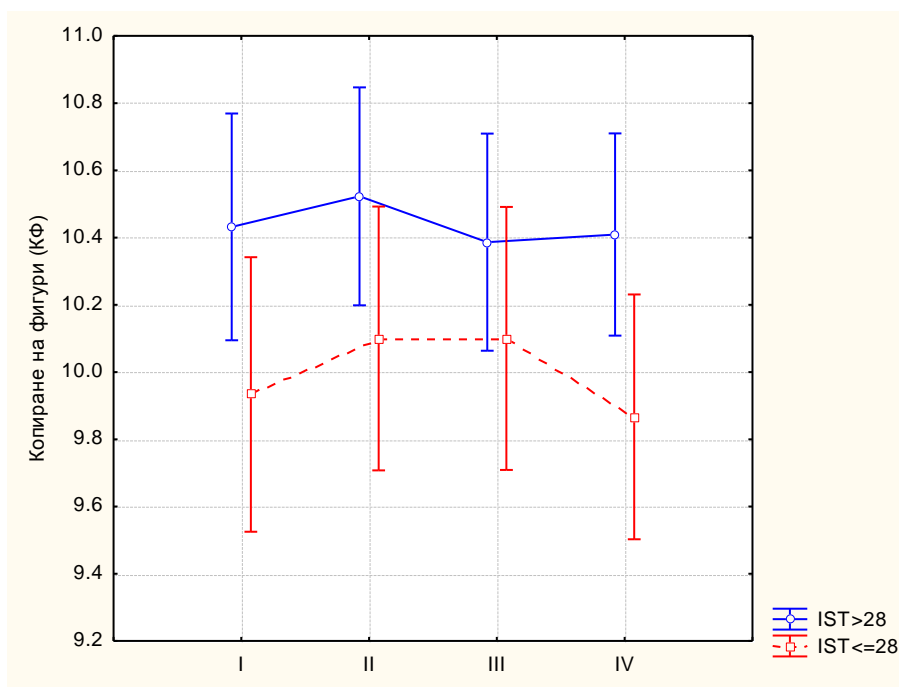
Фигура 21. Сравняване времето за изпълнение на ТМТ-А и ТМТ-В в секунди при двете групи пациенти. Секунди I – на 5-тия ден; Секунди II - на 1-вия месец; Секунди III - на 6-ия месец; Секунди IV – на 12-ия месец



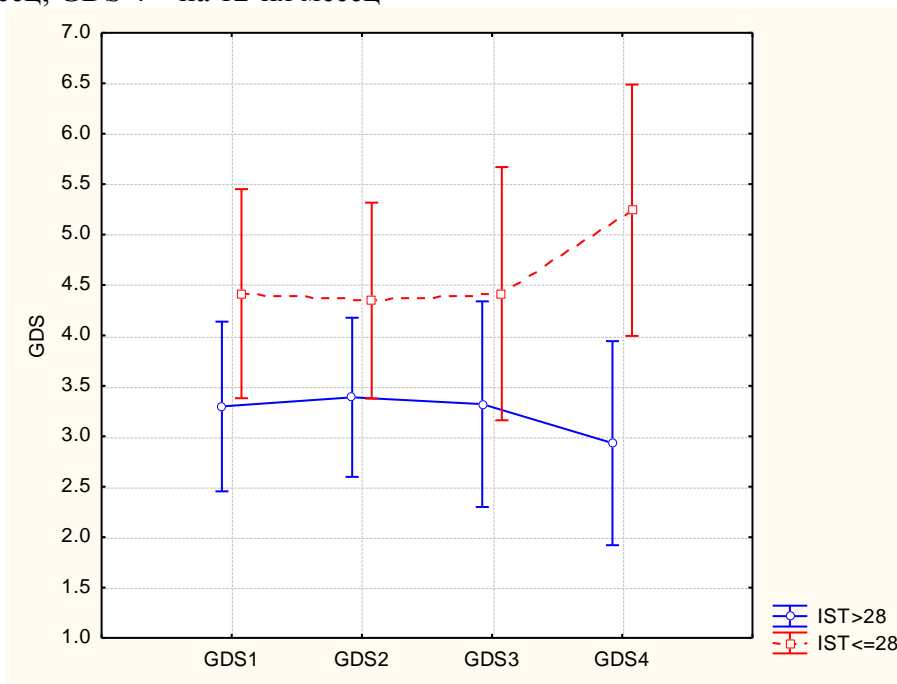
Фигура 22. Сравняване получените резултати от Boston Naming Test (BNT) при двете групи пациенти. BNT 1 – на 5-тия ден; BNT 2 - на 1-вия месец; BNT 3 - на 6-ия месец; BNT 4 – на 12-ия месец



Фигура 23. Сравняване получените резултати от Копиране на фигури (КФ) при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец

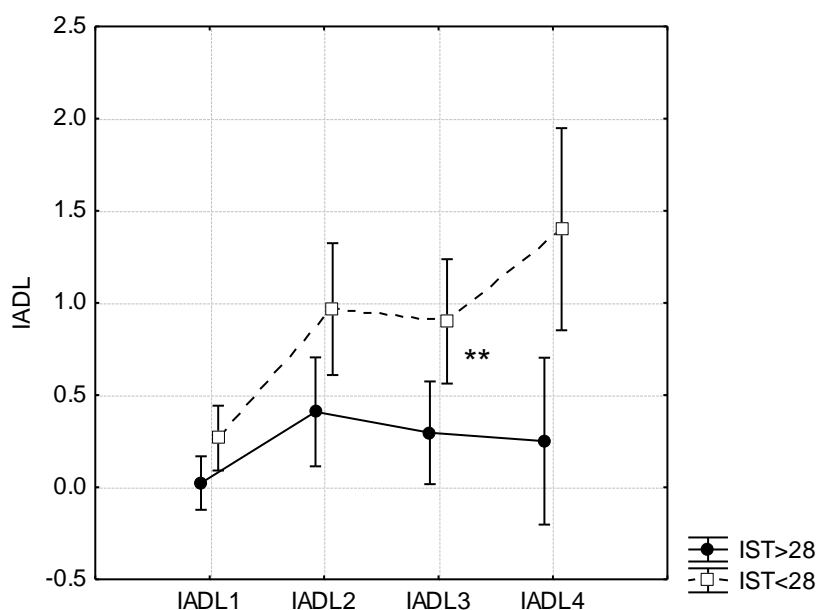


Фигура 24. Сравняване на невропсихиатричните резултати от Geriatric Depression Scale (GDS) при двете групи пациенти. GDS 1 – на 5-тия ден; GDS 2 - на 1-вия месец; GDS 3 - на 6-ия месец; GDS 4 – на 12-ия месец

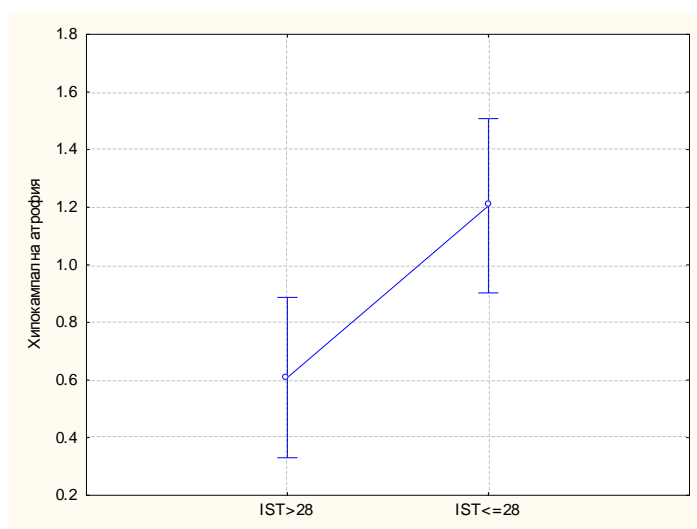


Открита бе съществена разлика в динамиката на функционалното възстановяване при прилагане скалата за инструментални дейности IADL в двете подгрупи. Оказа се, че пациентите „в риск“ са значително по-зависими в ежедневно си функциониране една година след преживения исхемичен инсулт (фиг. 25).

Фигура 25. Интеракция между IADL при двете групи пациенти. ** - $p < 0.01$. IADL1 – на 5-тия ден; IADL2 – на 1-вия месец; IADL3 – на 6-ия месец; IADL4 – на 12-ия месец

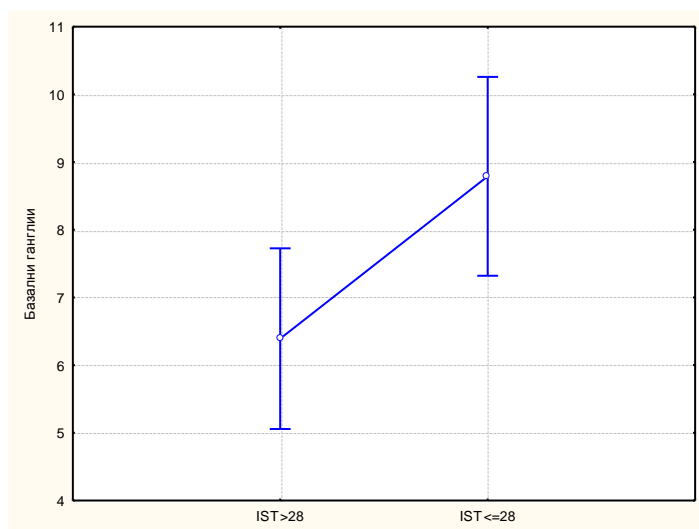


Фигура 26. Сравняване степента на хипокампадна атрофия, оценена с визуална скала на Scheltens при двете групи пациенти



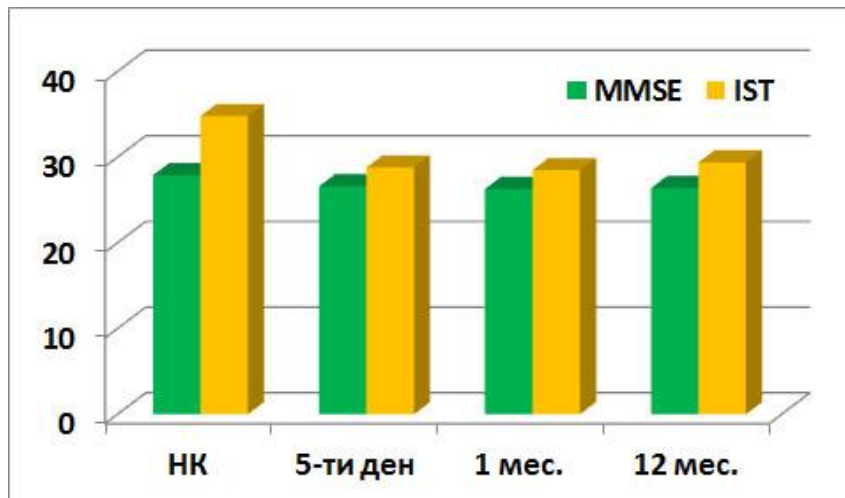
При пациентите „в риск“ невроизобразяването показва значително по-изразена хипокампадна атрофия и повече лезии в базалните ганглии в сравнение с когнитивно съхранените пациенти (IST > 28) (фиг. 26, фиг. 27).

Фигура 27. Сравняване броя на лезиите в базалните ганглии, оценени с визуална скала на Scheltens при двете групи пациенти



Нашите резултати показват, че скалата за общ когнитивен капацитет MMSE не се явява значим предиктор (фиг. 28). Установихме, че IST като скринингов тест може да се използва като надежден и бърз инструмент за оценка на слединсултните когнитивни нарушения, както и за прогноза на късния неврологичен дефицит и когнитивен спад.

Фигура 28. Резултати от проследяващите тестове за общо когнитивно функциониране и екзекутивните функции



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

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

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

4.5.1. Клинична характеристика

Във вторичните анализи пациентите след инсулт са разделени също и в две подгрупи в зависимост от нивото на хомоцистеин при първоначалната оценка, като за гранична стойност е приета 14 $\mu\text{mol/L}$ (според референтните стойности на клиничната лаборатория). Нашите пациенти с повишени стойности на хомоцистеин ($\text{Hcy} > 14$) са 67 (78,8%), а тези с ниски нормални стойности ($\text{Hcy} \leq 14$) са 18 (21,2%). Сравнени са техните постижения в невропсихологичните, неврологичните, функционалните и невропсихиатрични тестове и скали.

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

На изходното ниво пациентите с повишени стойности на хомоцистеин показват по-ниски резултати при изследването на редица когнитивни области (табл. 17).

Таблица 17. Базисно невропсихологично, функционално и невропсихиатрично представяне (на 5-я ден от хоспитализацията) при двете подгрупи пациенти, разделени според концентрацията на хомоцистеин

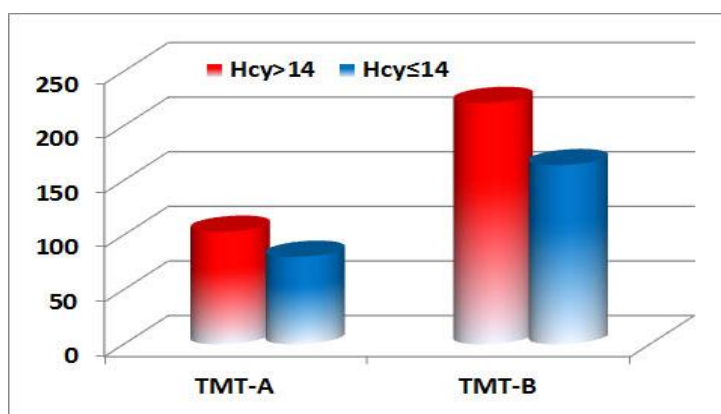
5-ти ден (Включване)	Пациенти след инсулт Нсу>14	Пациенти след инсулт Нсу≤14
MMSE	26.5 (2.1)	26.6 (2.9)
Ориентация	9.7 (0.6)	9.8 (0.4)
Памет	5.4 (0.8)	5.4 (0.8)
Внимание	4.1 (1.1)	4.2 (1.3)
Език	6.6 (0.7)	6.7 (0.8)
Праксис	0.8 (0.4)	0.8 (0.4)
IST	28.0 (5.9)	29.9 (5.5)
4-IADL	0.1 (0.5)	0.3 (1.0)
Епизодична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

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

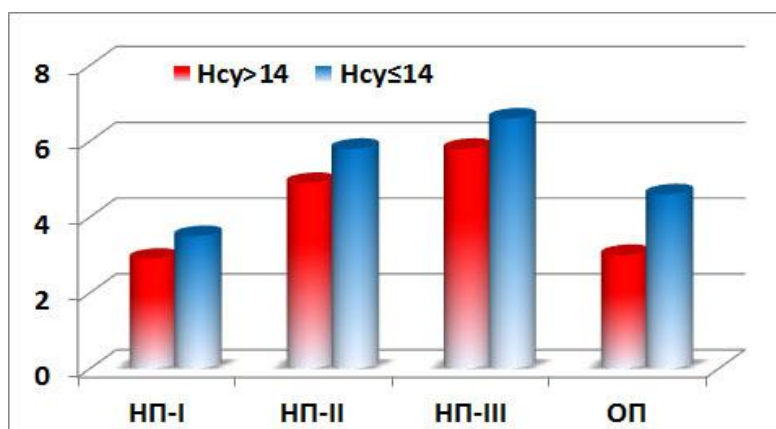
IST - Isaac's Set Test; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery; част B; BNT – Boston Naming Test; Figure copying – Копиране на фигури; GDS - Geriatric Depression Scale

Те имат значимо по-лоши резултати на тестовете, оценяващи епизодичната памет, вниманието, езекутивните функции и когнитивната подвижност. Най-тежки нарушения наблюдаваме при тестовете за езекутивните функции, вербалното заучаване и отдалеченото припомняне (Фиг. 29, Фиг. 30). По-високото изходно ниво на хомоцистеин се асоциира значимо с езекутивна дисфункция (по-бавно изпълнение при TMT-B) и паметово нарушение от езекутивен тип (по-лошо извличане и свободно отсрочено припомняне с относително съхранено разпознаване).

Фигура 29. Сравняване на изходните резултати от тестовете за внимание/екзекутивни функции в двете групи пациенти



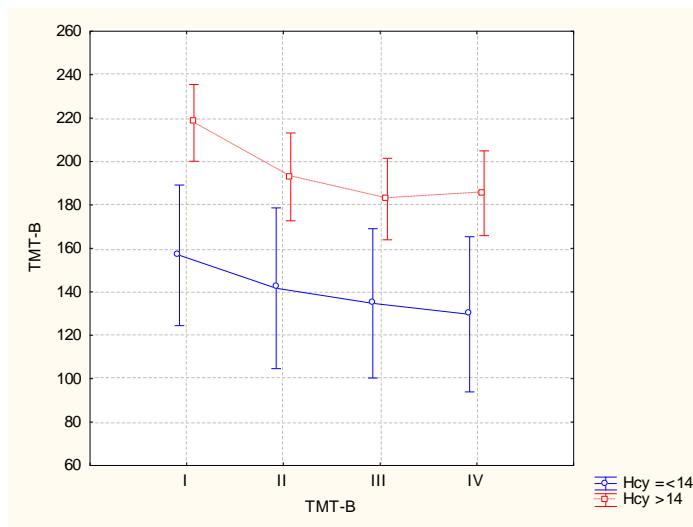
Фигура 30. Сравняване на изходните резултати при изследване на вербалната епизодична памет – непосредствено припомняне и отсрочено припомняне в двете групи пациенти



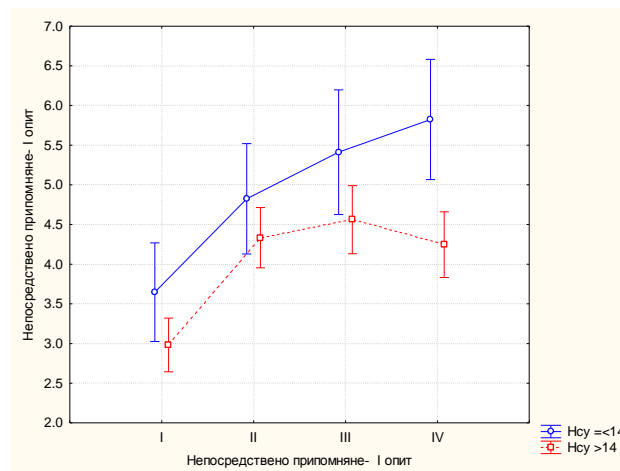
НП-I – Непосредствено припомняне-опит I, НП-II - Непосредствено припомняне-опит II; НП-III - Непосредствено припомняне-опит III; ОП – Отсрочено припомняне

Репетитивният дисперсионен анализ на зависима променлива (rANOVA) показва, че повишената плазмена концентрация на хомоцистеин, изследвана в началото, води до статистически значимо по-лоши резултати при едногодишното проследяване на пациентите в няколко когнитивни области: внимание и екзекутивни функции (ТМТ-В) (Фиг. 31), а също и памет – непосредствено припомняне (Тест 10 думи–I опит) (Фиг. 32) и отсрочено припомняне (Тест 10 думи) (Фиг. 33).

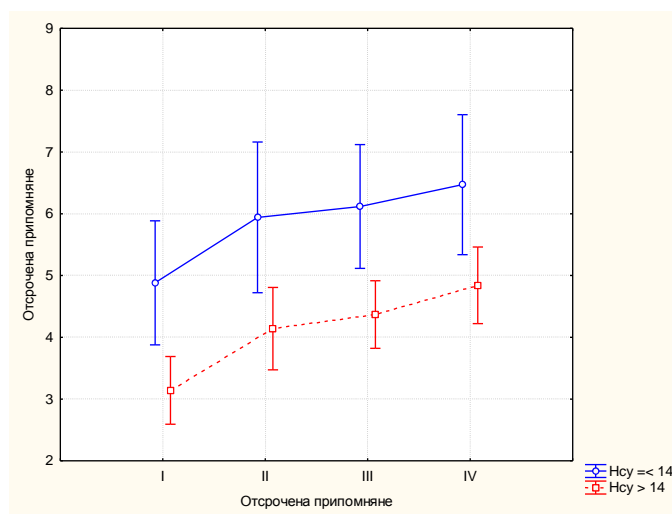
Фигура 31. Проследяване на екзекутивните функции (ТМТ-В) при двете групи пациенти за една година. Времето за изпълнение на ТМТ-В в секунди: I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу – хомоцистеин



Фигура 32. Проследяване на „Памет - Непосредствено припомняне-I опит“ при двете групи пациенти за една година. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец.



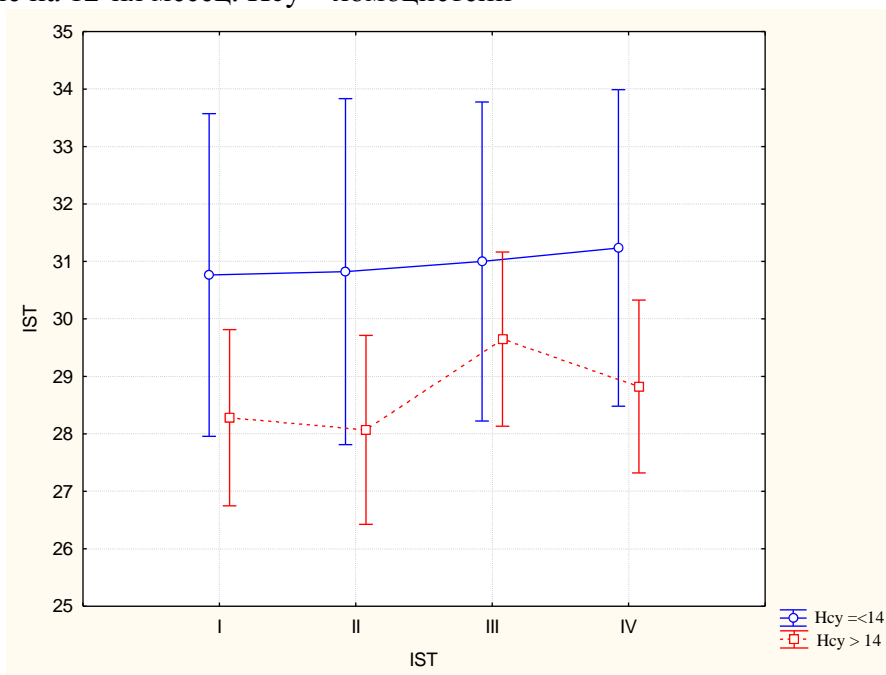
Фигура 33. Проследяване на „Памет - Отсрочено припомняне“ при двете групи пациенти за една година. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу – хомоцистеин



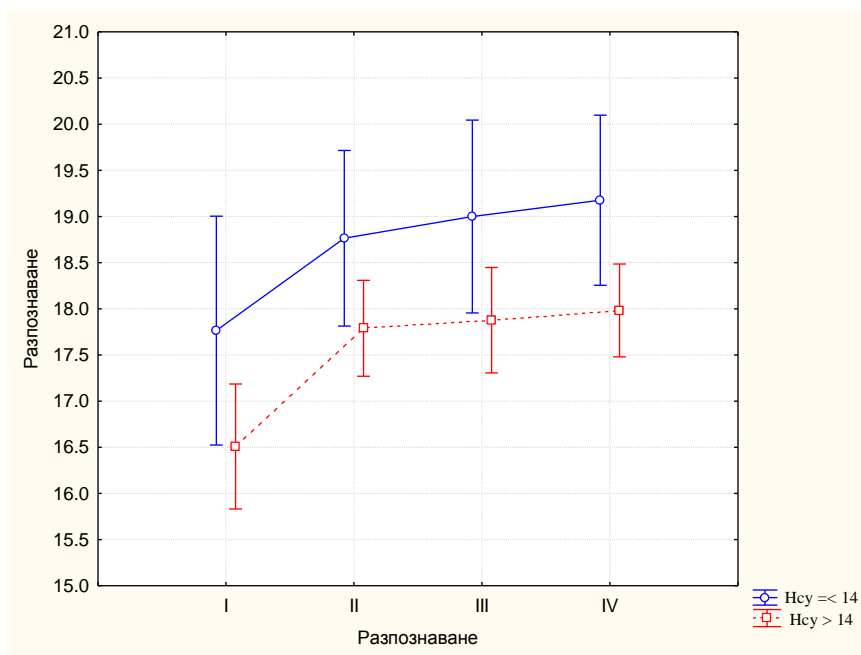
Различни модели на подобрение се наблюдават и при останалите тестове за непосредствено припомняне в двете подгрупи, но те не са значими.

При функционалният статус (4-IADL) също са отчетени разлики. Групата пациенти с повишени стойности на хомоцистеин показва лека степен на зависимост в ежедневието. При останалите тестове за оценка на екзекутивните функции (IST), памет-разпознаване и реч (BNT) не установяваме значими различия в двете групи пациенти (фиг. 34, фиг. 35, фиг. 36).

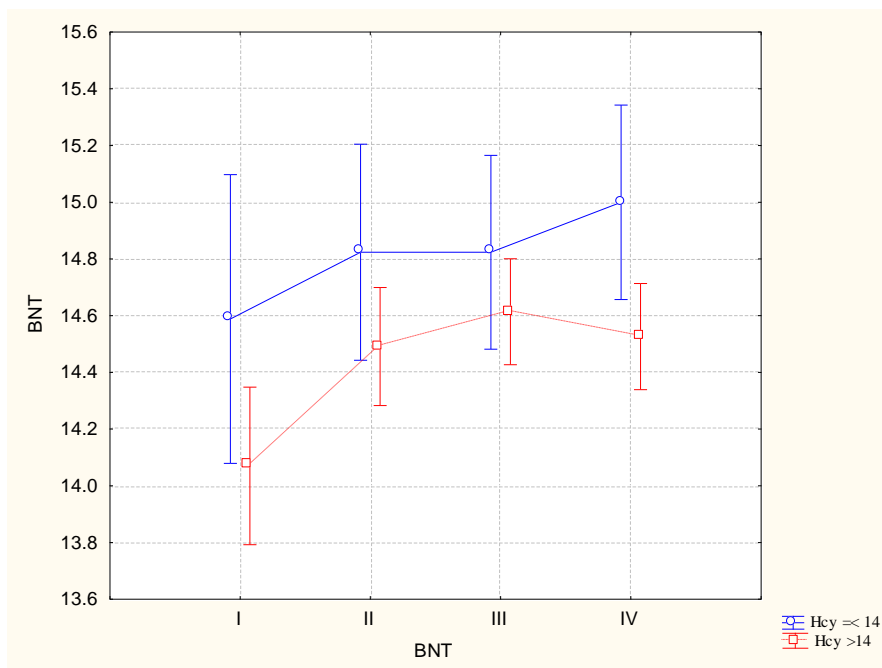
Фигура 34. Сравняване получените резултати от IST при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Нсу – хомоцистеин



Фигура 35. Сравняване получените резултати от „Памет-разпознаване“ при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Hcy – хомоцистеин



Фигура 36. Сравняване получените резултати от Boston Naming Test (BNT) при двете групи пациенти. I - изследване на 5-тия ден; II – изследване на 1-вия месец; III - изследване на 6-ия месец; IV - изследване на 12-ия месец. Hcy – хомоцистеин



При обработка на данните с мултивариантен регресионен анализ се установява, че повишената плазмена концентрация на хомоцистеина, изследвана в началото, води до статистически значимо по-лоши резултати

при едногодишното проследяване на пациентите в няколко когнитивни области: внимание и екзекутивни функции (ТМТ-В), а също и памет – непосредствено припомняне (Тест 10 думи–I опит) и отсрочено припомняне (Тест 10 думи).

5. ОБСЪЖДАНЕ

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

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

Определянето на когнитивните нарушения в най-ранните фази на прекарания инсулт може да увеличи възможността за редуциране на когнитивния спад след инсулта или дори да служи за превенция на последващ когнитивен спад. Ранната диагноза на специфични когнитивни нарушения, като паметови или екзекутивни нарушения, може да играе и важна роля при анализа на ефекта върху ежедневното функциониране.

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

дисекзекутивния синдром, се наблюдава специфичен профил на нарушения във вербалната епизодичната памет.

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

В нашето изследване нарушенията във вниманието, ексекутивните функции, психомоторната скорост и когнитивната подвижност, паметта и ориентацията са значимо свързани със слединсултния когнитивен статус. Проведеният анализ показва, че първоначалните отклонения във вниманието и ексекутивните функции са статистически значими и характеризират групата на пациентите с последващ когнитивен спад. Краткосрочната памет и вербалната флуидност също са значимо нарушени. Данните показват при инсултно болните нарушение в свободното припомняне и почти нормално разпознаване, в сравнение с контролите. Селективният дисекзекутивен синдром, проявен чрез резултатите от тестовете за вербална флуидност и ТМТ-В показва значима зависимост с ранното функционално нарушение в инструменталните дейности (IADL) и последваща деменция

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

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

Резултатите показват, че възстановяването на фокалния неврологичен дефицит и ежедневната функционална активност една година след инсулта при когнитивно съхранените пациенти е значително по-високо в сравнение с пациентите „в риск“, оценявани чрез изходния им резултат от IST. Въпреки че MMSE е една от най-често прилаганите когнитивни скали в научни изследвания и клиничната практика, редица автори посочват, че тя е невалиден скринингов инструмент за диференциране между когнитивно съхранените и засегнатите пациенти след инсулт. MMSE скалата не е достатъчно чувствителна към когнитивните промени при високо ниво на образование и следователно не е целесъобразно прилагането и в проспективни проучвания при такива индивиди.

IST има няколко предимства в тези области. Няма лимитирани долна и горна граница. Всъщност използването на тестове с гранични стойности при когнитивно оценяване може да доведе до подвеждащи резултати (особено за подценяване на спадовете). 15-секундната съкратена версия на Isaac`s Set Test включва като компонент скоростта на обработка на информацията, което може да обясни високата му чувствителност към промени при по-високо образователно ниво. Оценката на скоростта играе ключова роля, защото доста от констатираните разлики в познавателните процеси се дължат именно на забавяне в когнитивната преработка и мисловната подвижност. Тестът е много кратък и инструкциите за неговото изпълнение са лесно разбираеми. По този начин IST може да бъде полезен при оценка на когницията в хетерогенни популации, включващи индивиди с високо ниво на когнитивно представяне и лица с тежки когнитивни нарушения. Провеждането на подробно невропсихологично изследване обичайно е твърде продължително и може да доведе до умора и изтощаване на пациента. Затова използването на подходящ кратък когнитивен скрининг очевидно е най-добрият начин за откриване на когнитивни нарушения в началните дни след мозъчен инсулт и съответно тяхното им третиране.

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

Хиперхомоцистеинемията свързана със слединсултно когнитивно увреждане, може да е индиректен маркер за ниски концентрации на витамин В12, В6 или фолиева киселина в резултат на недостатъчен прием или нарушен транспорт до мозъка (133).

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

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

когнитивни нарушения, като паметови или екзекутивни нарушения, може да играе и важна роля при анализа на ефекта върху ежедневно функциониране.

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

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

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

6. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

ИЗВОДИ:

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

ПРИНОСИ:

Научно-приложни

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

Научно-теоретични

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

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

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