МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Силвия Петрова Скелина

Проучване на невропсихологичния профил при пациенти с Паркинсон плюс синдроми

Автореферат

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор по медицина“

Научна специалност: Неврология

Научен ръководител:

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

София

2015

Дисертационният труд е написан на 242 страници и включва 82 фигури и 7 таблици. Библиографският списък съдържа 205 литературни източника.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по Неврология към Медицински факултет при Медицински университет – София съгласно правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-София на 20.10.2015 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 07.01.2016 г. от 14:00ч. в Аудиторията на клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ , София, съобразно заповед на ректора N РК 36- 3059/24.11.2015г., пред научно жури в състав:

1. Чл.кор. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн - вътрешен член и научен ръководител (становище)
2. Доц. д-р Олга Григорова, дм - вътрешен член (рецензия)
3. Доц. д-р Николай Никоевски, дмн – външен член (рецензия)
4. Проф. д-р Стефка Янчева, дмн – външен член (становище)
5. Проф. д-р Людмил Мавлов, дмн – външен член (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение в Катедра по Неврология на Медицински факултет – София.

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

Съдържание

1. Въведение **5**

2. Цел и задачи **6**

2.1 Цел 6

2.2. Задачи 6

3. Материали и методи **8**

3.1 Контингент на изследването 8

3.2 Методи на изследването 8

3.2.1 Невропсихологични тестове 8

3.2.2 Статистически методи 13

4. Резултати и обсъждане **14**

4.1 Резултати и обсъждане при изследвания контингент пациенти с МСА 14

4.1.1 Демографска характеристика на пациентите с МСА 15

4.1.2 Общ когнитивен статус на пациентите с МСА 16

4.1.3 Оценка на паметта при пациентите с МСА 16

4.1.4 Оценка на внимание и екзекутивни функции при пациентите с МСА 16

4.1.5 Оценка на езикови функции при пациентите с МСА 17

4.1.6 Оценка на конструктивни и зрително-пространствени функции при МСА 17

4.1.7 Профил на когнитивните нарушения при МСА, оценен с DRS 17

4.1.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при МСА **18**

4.2 Резултати и обсъждане при изследвания контингент пациенти с ПСП 25

4.2.1 Демографска характеристика на пациентите с ПСП 26

4.2.2 Общ когнитивен статус на пациентите с ПСП 27

4.2.3 Оценка на паметта при пациентите с ПСП 27

4.2.4 Оценка на внимание и екзекутивни функции при пациентите с ПСП 27

4.2.5 Оценка на езикови функции при пациентите с ПСП 28

4.2.6 Оценка на конструктивни и зрително-пространствени функции при ПСП 28

4.2.7 Профил на когнитивните нарушения при ПСП, оценен с DRS 28

4.2.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при ПСП **28**

4.3 Резултати и обсъждане при изследвания контингент пациенти с ДТЛ **33**

4.3.1 Демографска характеристика на пациентите с ДТЛ 34

4.3.2 Общ когнитивен статус на пациентите с ДТЛ 35
4.3.3 Оценка на паметта при пациентите с ДТЛ 35
4.3.4 Оценка на внимание и екзекутивни функции при пациентите с ДТЛ 36
4.3.5 Оценка на езикови функции при пациентите с ДТЛ 36
4.3.6 Оценка на конструктивни и зрително-пространствени функции при ДТЛ 36
4.3.7 Профил на когнитивните нарушения при ДТЛ, оценен с DRS 36
4.3.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при ДТЛ 37
4.4 Междугрупов анализ на резултатите при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група 41
4.4.1 Демографска характеристика на пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група 41
4.4.2 Сравнителен анализ на общ когнитивен статус при МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група 42
4.4.3 Сравнителен анализ на паметовите процеси при МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група 43
4.4.4 Сравнителен анализ на внимание и екзекутивни функции при МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група 46
4.4.5 Сравнителен анализ на езиковите функции при МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група 53
4.4.6 Сравнителен анализ на конструктивните и зрително-пространствени функции при МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група 54
4.4.7 Сравнителен анализ на профил на когнитивни нарушения, оценен с DRS при МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група 56
4.4.8 Обсъждане **61**
4.5 Когнитивни нарушения при клиничен случай на кортикобазален синдром **64**
4.5.1 Клиничен случай на кортикобазален синдром 65
4.5.2 Обсъждане **66**
5. Изводи **69**
6. Приноси **71**
Списък с публикациите свързани с дисертационния труд **73**

1. Въведение

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

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

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

В тази връзка, повишаването на чувствителността на диагнозата на атипичните паркинсонови синдроми при липсата на така необходимите биомаркери, изисква комплексен подход с използване на всички възможни диференциално- диагностични инструменти. Един такъв възможен инструмент е невропсихологичната оценка на когнитивните нарушения при тези заболявания, при все че тяхната специфика не е взета под внимание в действащите в момента диагностични критерии. Освен това те се явяват сравнително ранен симптом, а използването на батерии от невропсихологични тестове би подпомогнало по-ранната диагноза. Последното се обуславя и от потенциала на този вид изследвания да установяват съществуващи функционални нарушения преди възможността за визуализиране на структурни промени.

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

2. Цел и задачи

2.1 Цел

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

2.2. Задачи

1. Набиране на пациенти с диагноза вероятна МСА, MMSE>19.

2. Набиране на пациенти с диагноза вероятна ПСП, MMSE>19.

3. Набиране на пациенти с диагноза вероятна ДТЛ, MMSE>19.

4. Набиране на пациенти с диагноза вероятна КБД, MMSE>19.

5. Набиране на съпоставими по възраст, пол и образование здрави контроли.

6. Прилагане на скринингови скали за оценка на общия когнитивен статус. В изследването бяха включени само пациенти с леко когнитивно нарушение и лек дементен синдром (MMSE>19), при които евентуални разлики в профила на когнитивните нарушения биха се дължали на спецификите на заболяванията, а не на тежестта на когнитивния дефицит. Пациентите с напреднали когнитивни нарушения- умерен и тежък дементен синдром бяха изключени поради относителната неспецифичност на когнитивните нарушения.

7. Провеждане на подробни невропсихологични тестове за количествена оценка на нарушенията в различните когнитивни сфери.

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

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

3. Материали и методи

3.1. Контингент на изследването

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

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

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

3.2. Методи на изследването

В процеса на диагностициране беше снета подробна анамнеза и неврологичен статус, бяха проведени лабораторни (включително серумни нива на фолат, вит. B12, ТСХ) и невроизобразяващи изследвания- КТ/МРТ. За оценка на когнитивните нарушения беше приложена подробна батерия от невропсихологични тестове за оценка на общ когнитивен статус и отделните когнитивни сфери.

3.2.1. Невропсихологични тестове

1. Скринингови скали за оценка на общ когнитивен статус – MMSE, MMPE, DRS;
2. Тест за оценка на вербална епизодична памет и работна памет – FCSRT, цифров обхват прав ред;
3. Тестове за оценка на екзекутивните функции и внимание – фонемна и категориална вербална флуентност, TMT A и B, Струп тест, Modified Card Sorting Test;

4. Тест за оценка на назоваване – Boston Naming Test – 15;

5. Тестове за оценка на зрително-пространствените и конструктивните способности – тест „часовник“ и подскалата „конструиране“ на DRS.

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

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

Постиженията на теста MMSE са силно зависими от възрастта и образованието [Folstein и съавт., 1975].

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

DRS (Dementia Rating Scale) е скрининг тест, който оценява общото когнитивно функциониране при пациенти с деменция. Той е специално разработен за оценка на ниски нива на когнитивно функциониране. Състои се 5 подскали - внимание, инициация, конструиране, концептуализация и памет. Индикатор за наличие на деменция при този тест са резултати под 123 точки [Mattis и съавт., 1976; Llebaria и съавт., 2008]. Същевременно тестът е валидизиран за установяване на леко когнитивно нарушение при болест на Паркинсон [Villeneuve и съавт., 2011]. По литературни данни тестът DRS може да очертае отделните профили на когнитивни нарушения при атипичните паркинсонови синдроми [Brown и съавт., 2010; Bak и съавт., 2005a].

FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) е тест за изследване на вербална епизодична памет. Негова силна страна е възможността да разграничи първичен от вторичен паметов дефицит чрез контрол върху процесите на внимание и екзекутивни функции. FCSRT контролира условията при заучаване на нова информация като изследващият кара пациента да прегледа страница с 4 написани думи

(напр. грозде, синигер), които му се подават чрез тяхната категорийна принадлежност (напр. „кой е плодът?“, „коя е птицата?“). Този метод гарантира регистрация на информацията. Следва оценка на непосредственото припомняне с подпомагане. След контролираното заучаване на общо16 думи се извършват 3 опита за свободно припомняне, всеки от които е последван от категориално подпомагане за непripомнените самостоятелно думи. Сборът от свободно припомнените думи и тези с категориално подпомагане се означава като общо припомняне. Контролирането на процесите на заучаване по този начин свеждат до минимум невниманието, подпомагат семантичната категоризация на информацията и осигуряват метода за последващото й максимално извличане [Grober и съавт., 2008]. Анализират се следните показатели:

1. Непосредствено припомняне (брой регистрирани думи, отчита се непосредствено след категориалното им подаване – максимум 16);
2. Свободно припомняне (брой свободно припомнени думи след трите опита – максимум 48);
3. Общо припомняне (общ сбор от свободно припомнени думи и припомнени думи със семантично подпомагане след трите опита – максимум 48);
4. Индекс на чувствителност на подпомагане (ИЧП) е показател, който подпомага диференцирането на първичен (нисък индекс на чувствителност на подпомагане) от вторичен паметов дефицит, дължащ се на екзекутивни нарушения (висок индекс на чувствителност на подпомагане). Изчислява се по следната формула:

ИЧП= (общо припомняне – свободно припомняне)

(48 – свободно припомняне);

5. Разпознаване (брой правилно разпознати думи от списък, който съдържа и дистрактори);
6. Интрузии (брой фалшиво припомнени думи, които не са били в списъка за заучаване);
7. Отдалечено свободно припомняне (брой свободно припомнени думи 20 мин. след заучаване – максимум 16);
8. Отдалечено общо припомняне (общ брой свободно припомнени думи и припомнени думи със семантично подпомагане 20 мин. след заучаване – максимум 16);

Цифров обхват в прав ред е тест, който се използва за оценка на работната памет. Пациентът трябва да повтори поредица от цифри с прогресивно нарастващ брой в прав ред. Започва се с поредица от 3 цифри, като първоначално се дава пример с 2 цифри. На всяко ниво се предоставят два опита, преди да се премине към следващото.

Цифровият обхват отговаря на броя на повторените цифри, независимо при кой от двата опита. Цифрите се четат със скорост 1 цифра в секунда, без да се групират, тъй като това подпомага повтарянето. Норма за цифров обхват в прав ред е 6±1, зависи от възрастта и образованието.

Цифров обхват в обратен ред е тест, който се използва за оценка на вниманието. Процедурата е същата като при теста цифров обхват в прав ред с тази разлика, че пациентът трябва да повтори цифрите в обратен ред. За нормално постижение на цифров обхват в обратен ред се смята с единица по-малко от постигнатия цифров обхват в прав ред.

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

TMT (Trail Making Test) е тест за изследване на разпределено внимание, когнитивна флексибилност и способност за формиране на концепции. Има две части. TMT – A се състои от разпръснати върху лист цифри от 1 до 25, които пациентът трябва свърже последователно и възможно най-бързо, като той сам оформя концепцията за правилно свързване въз основа на даден от изследващия пример. При TMT – B принципът на правилно свързване е на последователно редуване на букви и цифри. Оценява се времето (в секунди) за изпълнение на двете части, както и разликата между тях. За тази цел грешките се посочват, като пациентът ги поправя сам, което се отразява на времето за изпълнение. По-бавното изпълнение на която и да е част на теста може да се дължи на забавеност на движенията, дискоординация, зрителни нарушения, липса на мотивация или екзекутивни нарушения. Пациенти с фронтален дисекзекутивен синдром се справят диспропорционално по-лошо с TMT – B, което се регистрира чрез производния показател TMT B – A.

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

Тестовете за изследване на **вербална флуентност** се използват за оценка на инициацията, изработване и поддържане на стратегии за търсене, в някои случаи семантична памет (основно при теста за категориална флуентност). Оценява се броя генерирани думи в рамките на 1 минута от определена категория или със зададена първа буква – съответно тест за категориална/фонемна флуентност. Процесът на генериране зависи основно от две анатомични структури – фронтален дял, който осигурява стратегии за търсене и темпорален дял, с който се свързва семантичния склад. При липса на изразен семантичен дефицит, тестът за вербална флуентност се използва за оценка на нарушения от фронтален тип. За нормално се смята генерирането на повече думи от определена категория отколкото със зададена първа буква. Обратното предполага дефицит в семантичната памет.

Modified Card Sorting Test (MCST) е тест за оценка на способността за решаване на задачи, тестване на хипотези и промяна на стратегията. Представлява опростен вариант на Wisconsin Card Sorting Test. Пациентът трябва да сортира общо 48 карти с различни геометрични фигури, които се различават по брой, форма и цвят. За разлика от WCST няма значение вида на първия избран от пациента признак за сортиране. Необходими са 6 последователни верни отговора за покриване на категория, след което пациентът изрично се инструктира да смени признака на сортиране. Тестът се прекъсва при постигнати 6 категории или при използването на всички карти. Оценяват се броя на постигнатите категории и броя персеверативни

грешки. Пациенти с фронтални лезии демонстрират дефицит при смяната на критерии и правят персеверативни грешки, т.е. поддържат първоначална грешна стратегия [Nelson и съавт., 1976].

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

Тест „часовник“ е комплексен тест за оценка на конструктивните способности, зрително-пространствените нарушения и екзекутивните функции. На пациента се дава лист хартия с преварително нарисуван кръг, което минимализира влиянието на образованието и се инструктира да нарисува цифри, така че да заприлича на часовник. Стрелките на часовника трябва да сочат 11 часа и 10 минути, което позициониране се счита за най-чувствително за когнитивен дефицит. Съществуват няколко метода за оценка на резултатите. В това проучване е използван методът на Съндерланд, който отчита позицията на цифрите и стрелките чрез 10 точкова скала. Резултат 6 и над 6 се счита за нормален [Sunderland и съавт., 1989].

3.2.2. Статистически методи

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

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

4. Резултати и обсъждане

4.1 Резултати при изследвания контингент пациенти с МСА

Резултатите от проведените невропсихологични тестове при 16 пациента с вероятна МСА бяха сравнени чрез използване на статистически методи с резултатите на 20 здрави контроли. Те са представени в таблица 1, като за по-голяма информативност са дадени средните стойности на постиженията, а не средни ранкове.

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

Невропсихологичен тест (макс. точки)	МСА n=16	Контроли n=20	p-стойност
MMSE (30)	28,25±1,39	28,92±0,91	p=0,224
MMPE (32)	28,50±1,54	с.с 29,64±1,54	**p=0,054**
DRS общо (144)	133,80±7,05	140,35±1,98	**p=0,002**
DRS внимание (37)	35,31±1,35	35,92±0,47	p=0,240
DRS инициация (37)	31,93±4,07	36,21±0,89	**p=0,004**
DRS конструиране (6)	5,50±1,03	5,92±0,26	p=0,400
DRS концептуализация (39)	36,68±2,96	38,42±0,85	p=0,070
DRS памет (25)	23,56±1,41	23,85±0,86	p=0,759
Цифров обхват прав ред	5,56±1,03	6,00±0,87	p=0,166
Цифров обхват обратен ред	3,75±0,77	4,78±1,05	**p=0,009**
Свободно припомняне FCSRT (48)	22,56±5,53	29,14±5,41	**p=0,003**
Общо припомняне FCSRT (48)	43,56±4,54	45,35±2,59	p= 0,313
Отдалечено свободно припомняне FCSRT (16)	9,68±2,84	12,42±2,50	**p=0,010**
Отдалечено общо припомняне FCSRT (16)	15,31±0,94	15,85±0,53	p=0,101
Индекс чувствителност на подпомагане FCSRT	0,84±1,13	0,87±0,09	p=0,449
Разпознаване стимули FCSRT (16)	15,68±0,70	15,92±0,26	p=0,580
Разпознаване фалшиво положителни (32)	0,06±0,25	0,07±0,26	p=0,983

Вербална флуентност (животни)	15,75±5,09	22,21±3,70	**p=0,001**
Вербална флуентност (м)	7,56±2,18	14,78±3,92	**p=0,000**
Назоваване BNT (15)	14,75±0,57	14,50±0,65	p=0,294
TMT – A (сек)	79,44±33,51	45,57±9,79	**p=0,001**
TMT – B (сек)	207,37±89,48	113,64±23,51	**p=0,001**
TMT B – A (сек)	127,93±67,51	68,07±25,21	**p=0,006**
Струп тест [брой думи]	62,18±12,41	81,92±11,91	**p= 0,000**
Струп тест [брой цветове]	47,87±10,26	63,50±6,07	**p= 0,000**
Струп тест [интерференция]	22,50±9,30	36,00±6,28	**p= 0,000**
MCST – категории (6)	4,92±1,63	6,00±0,00	**p=0,050**
Тест - часовник (10)	9,37±0,80	9,37±0,80	p=0,224
UPDRS моторна част (108)	n=11, 34,26±11,43	N/A	N/A

4.1.1 Демографска характеристика на пациентите с MCA

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

Таблица 2. Средна възраст и образование на пациентите с МСА и контролната група

	МСА, n=16	Контроли, n=20
Средна възраст (год)	60,62 ± 6,17	61,42 ± 6,98
Образование (год)	13,12 ± 2,75	13,57 ± 2,82

4.1.2 Общ когнитивен статус на пациентите с МСА

При оценка с теста MMSE, пациентите с МСА демонстрираха общ когнитивен статус, съпоставим с този на здравите контроли (p=0,224, U= 82,5, z= -1,289). При използването на другия скрининг тест MMPE, обаче, се установява тенденция към статистически значима разлика в постиженията между пациентите с МСА и контролите (p=0,054; 28,50±1,54 vs. 29,64±1,54).

4.1.3 Оценка на паметта при пациентите с МСА

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

По отношение на вербалната епизодична памет, пациентите с МСА демонстрират дефицит в свободното припомняне (p=0,003; 22,56±5,53 vs. 29,14±5,41) при съхранено общо припомняне в сравнение с контролите (p=0,313, U= 87,5, z= -1,033). Това обуславя и наличието на висок среден индекс на чувствителност на подпомагане в групата с МСА, съпоставим с този на контролите (p=0,449; 0,84±0,13 vs. 0,87±0,09). Статистически значима разлика между двете групи (p=0,010; 9,68±2,84 vs. 12,42±2,50) се установява при сравнение на показателите за отдалечено свободно припомняне на фона на липса на значима разлика в отдалеченото общо припомняне (p=0,101, U= 72,5, z= -2,115).

4.1.4 Оценка на внимание и екзекутивни функции при пациентите с МСА

Поради факта, че голяма част от тестовете за екзекутивни функции оценяват и вниманието, тези сфери ще бъдат разгледани заедно. При сравнение на данните от постиженията на теста за цифров обхват в обратен ред се установява статистически значима разлика между пациентите с МСА и контролите (p= 0,009, U= 50,5, z= -2,723). Отчита се статистическа значимост при сравнение на времето, необходимо на двете групи за изпълнението на теста TMT-A (p= 0,001, U= 190,0, z= 3,245), като пациентите с МСА се справят по- бавно. Аналогични са резултати на теста TMT – B (p= 0,001, U=

188,5, z= 3,182). В допълнение трябва да отбележим, че резултатите на пациентите с МСА на теста ТМТ – В са диспропорционално по-лоши отколкото на ТМТ – А, което е видно от наличната статистически значима разлика между двете групи при сравнение на производния показател ТМТ В – А (p= 0,006, U= 177, z= 2,704). Анализът на резултатите от тестовете за вербална флуентност, както категориална (p=0,001; 15,75±5,09 vs. 22,21±3,70) така и фонемна (p=0,000, U= 4,5, z= -4,498) установи намален брой генерирани думи за 1 минута при пациентите с МСА в сравнение с контролите. При сравняване на броя прочетени думи в рамките на 45 сек на теста Струп се установява статистичеки значима разлика между двете групи (p=0,000; 62,18±12,41 vs. 81,92±11,91). Същите резултати се получиха и при анализа на разликите в броя прочетени цветове (p=0,000; 47,87±10,26 vs. 63,50±6,07). При Струп-интерференция, който оценява способността за подтискане на хабитуален отговор отново се отчете нарушение в групата с МСА (p=0,000; 22,50±9,30 vs. 36,00±6,28). При групата с МСА се установи и нарушение в теста за оценка на способността за промяна на стратегията и решаване на задачи MCST в сравнение със здравите контроли, отчетено като намален общ брой постигнати категории (p= 0,050, U= 56, z= -2,694).

4.1.5 Оценка на езикови функции при пациентите с МСА

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

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

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

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

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

4.1.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при МСА

Настоящето проучване изследва тежестта и профила на когнитивните нарушения при група пациенти с МСА чрез батерия от невропсихологични тестове за оценка на общ когнитивен статус, памет, внимание и екзекутивни функции, езикови и зрително-пространствени способности. Подобен вид изследвания в литературата и в световен мащаб са ограничени и противоречиви. В българската литература публикуваните изследвания до момента се свеждат до описание на единичен клиничен случай [Петрова и съавт.,2007]. До съвсем скоро МСА се е смятала основно за двигателно заболяване, при което евентуална изява на дементен синдром налага ревизия на диагнозата. Все още според настоящите диагностични критерии деменцията е изключващ критерий. В последно време обаче, нарастващ брой изследвания сочат наличие на различни по тежест когнитивни нарушения при 20-40% от пациентите с МСА. Въпреки че в повечето случаи се касае за леки нарушения, някои автори докладват и изява на дементен синдром с честота 14-16% [Wenning и съавт., 2000; O'Sullivan и съавт., 2008]. В повечето случаи клинично значим когнитивен дефицит е късен симптом, който се изявява средно 7 години след поставяне на диагнозата [O'Sullivan и съавт., 2008]. Описани са, обаче, и ранни такива като в редки случаи прогресията им може да изпреварва тази на двигателния дефицит [Kitayama и съавт., 2009; Konagaya и съавт., 1999]. Нарастващ брой публикации, свързани с когнитивните нарушения при МСА корелират с данните от невроизобразяващи изследвания, при които освен характерното засягането на подкорови структури се наблюдава и прогресираща атрофия на фронтотемпоралните дялове. Това намира и патоанатомично потвърждение чрез установяването на невронална загуба, астроглиоза и глиални цитоплазматични включвания във фронталните и темпорални региони при дементни пациенти с МСА[Brenneis и съавт., 2007; Horimoto и съавт., 2000; Konagaya и съавт., 2002; Lyoo и съавт., 2008].

В настоящето проучване пациентите с МСА демонстрираха леко по степен когнитивно нарушение със среден резултат от теста MMSE = 28,25 т., което е в унисон и със сравнително малката средна продължителност на заболяването в групата. Трябва обаче да подчертаем, че тези резултати не са показателни за тежестта на когнитивните нарушения при МСА като цяло, тъй като пациенти с деменция бяха изключени от изследването във връзка с действащите критерии, т.е. то се проведе само при недементни пациенти с МСА. Разделението на пациентите на дементни/недементни

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

Проучванията върху профила на когнитивните нарушения при МСА до момента показват противоречиви данни. Най- характерно и често докладвано нарушение при МСА е засягането на екзекутивните функции. Тук се включват нарушена семантична и фонемна флуентност [Dujardin и съавт., 2003; Kawai и съавт., 2008], персеверативно поведение [Kao и съавт., 2009], както и различни нарушения в способността за решаване на задачи, когнитивната флексибилност, инхибицията, вниманието и работната памет [Dujardin и съавт., 2003; Kao и съавт., 2009]. По-рядко се докладват нарушения в други когнитивни сфери като внимание, памет, зрително-пространствени способности, като данните от различните проучвания са

противоречиви [Brown и съавт., 2010; Siri и съавт., 2013]. По отношение на профила на когнитивните нарушения при МСА настоящето проучване установява основно дефицити в тестовете за внимание и екзекутивни функции – цифров обхват в обратен ред, семантична и фонемна вербална флуентност, DRS- инициация, TMT- A и B, Струп тест, брой постигнати категории на MCST. Отчита се и нарушение в свободното припомяне – непосредствено и отдалечено на FCSRT в сравнение с контролната група, които данни ще бъдат допълнително интерпретирани в рамките на първичен или вторичен паметов дефицит. Пациентите с МСА не показаха нарушение в използваните тестове за конструиране и назоваване в сравнение с контролната група.

Данните от настоящето проучване за предоминантно засягане на екзекутивните функции при пациентите с МСА са в потвърждение на литературата. Дизекзекутивният синдром е сочен като най-честият и характерен дефицит при МСА като в различните проучвания честотата му варира, достигайки близо 50% [Brown и съавт., 2010; Lyoo и съавт., 2008; Siri и съавт., 2013]. Едно от малкото мултицентрови изследвания, обхващащо голям брой пациенти с МСА (372) установява, че нарушение в екзекутивните функции се среща в около 30% от случаите [Brown и съавт., 2010]. В подкрепа на литературните данни, настоящето проучване установява нарушение в семантичната и фонемна флуентност при МСА в сравнение с контролите, като по-изразени са нарушенията във фонемната флуентност [Lange, и съавт., 2003]. Уместно е да се отбележи, че процесът на генериране на думи зависи от взаимодействието на фронталните дялове, които осигуряват стратегии за извличане на информация и темпоралните дялове, с които се свързва семантичния склад. Изследваните пациенти демонстрираха по-изразено нарушение във фонемната отколкото в категориалната флуентност, което наред със съхраненото назоваване говори за липса на семантичен дефицит. В тази връзка нарушената вербална флуентност беше интерпретирана като следствие на екзекутивна дисфункция и по-точно нарушение в изработването и поддържане на стратегия. Нарушение в разпределеното внимание и способността за формиране на концепции, когнитивна флексибилност се доказа при използването на теста TMT, като пациентите с МСА се справиха с двете му части значително по-бавно от контролите. Данните потвърждават няколко други проучвания при пациенти с МСА, които използват в батерията си този тест [Pillon и съавт., 1995; Chang и съавт., 2009]. Прави впечатление и значимата разлика между двете групи при сравняване на производния показател TMT B – A, което отново е белег в подкрепа на изразено нарушение в екзекутивните функции. От друга страна резултатите от TMT се измерват

в секунди, което означава, че не е изключено двигателният дефицит при МСА също да допринася за нарушенията. При МСА се установи дефицит в инхибиторния контрол, способността за решаване на задачи и вземане на решения и превключване, оценени с два теста, особено чувствителни при нарушения от фронтален тип- Струп тест и MCST. Те се справиха значително по-бавно с теста струп и постигнаха по-малко общ брой категории в сравнение с контролната група. Тези резултати са в подкрепа на повечето проучвания в литературата и в противоречие с данните на Pillon и съавтори, които не намират отклонения от нормата на тестовете WCST и Струп при МСА [Pillon и съавт., 1995; Meco и съавт., 1996; Monza и съавт., 1998]. Въпреки установения от тях чрез други тестове дисекзекутивен синдром, Pillon и съавтори обясняват този факт със селективна увреда на екзекутивните функции. В допълнение на описания дисекзекутивен синдром при МСА, се наблюдава и засягане на процесите на внимание, оценени с тестовете ТМТ-А и цифров обхват в обратен ред, което отново потвърждава данните от други подобни проучвания [Lange и съавт., 2003; Kawai и съавт., 2008].

Към момента, литературните данни по отношение на паметовия дефицит при МСА са противоречиви. Повечето автори докладват нарушения в припомнянето на заучената информация при съхранено разпознаване, други обаче установяват и нарушение в кодирането [Pillon и съавт., 1995; Као и съавт., 2009; Burk и съавт., 2006]. Balash и съавтори свързват тези различия с двата фенотипа на МСА. Те смятат, че докато за МСА-П е характерно нарушено извличане на информация, пациентите с МСА-Ц демонстрират дефицит в заучаването с нарушено разпознаване и внимание [Balas и съавт., 2010]. Авторите обясняват тези резултати с различията в локализацията на установената атрофия. Докато базалните ганглии се свързват с работната памет и непосредственото свободно припомняне, малкият мозък се асоциира с нарушение в разпознаването и отдалеченото припомняне. Въпреки че точната роля на малкия мозък в когнитивните процеси не е установена, някои проучвания насочват към ролята му в кодирането и съхранението на информация [Chen и съавт., 2005]. Едно от трите изследвания обаче, които сравняват директно разликите в когницията между двата подтипа на МСА не установява разлики между тях [Siri и съавт., 2013].

В тази връзка в настоящето проучване използваме теста FCSRT, който може да разграничи същинския паметов дефицит от вторични паметови нарушения, дължащи се на нарушено внимание и екзекутивни функции. Пациентите с МСА демонстрираха нарушено свободно припомняне- непосредствено и отдалечено на фона на съхранено общо припомняне и разпознаване. Доброто подпомагане, заедно със съхраненото

разпознаване говори за нарушение в стратегиите за извличане на информация при липса на същински паметов дефицит. Нашите резултати са в подкрепа на хипотезата за паметови нарушения, дължащи се на доказания и с други тестове дизекзекутивен синдром при тези пациенти. Въпреки това дизайнът на изследването не може да изключи появата на същински паметов дефицит в хода на заболяването, тъй като някои автори го свързват с корово засягане на темпорални структури, което се явява на по-късен етап.

За разлика от епизодичната памет, краткосрочната памет, оценена с цифров обхват с прав ред е съхранена при МСА, което потвърждава резултатите на други проучвания [Kao и съавт., 2009; Burk и съавт., 2006]. До момента данните от литературата, касаещи зрително-пространствени нарушения при МСА са малко и противоречиви, като се отчита липса на системен подход при тяхното изследване. Докато някои автори отчитат зрително-пространствени нарушения свързани с прогресията на МСА, други отричат тяхното съществуване дори при пациенти с тежък двигателен дефицит в напреднал стадий на заболяването [Soliveri и съавт., 2000; Bak и съавт., 2006]. При това трябва да се отчете факта, че проучването, което не установява отклонения в зрително-пространствени функции при МСА използва тест, който е подходящ за изследване на подобни нарушения при наличието на двигателен и екзекутивен дефицит, какъвто е случая при МСА [Bak и съавт., 2006]. Както вече беше подчертано, повечето тестове за оценка на зрително-пространствени способности са комплексни задачи, често свързани с прерисуване или конструиране на фигури, изпълнението на които изисква съхранен екзекутивен контрол и липса на двигателни нарушения като ригидност, брадикинезия, атаксия, апраксия.

За изпълнението на теста „часовник“, освен съхранени зрително-пространствени и конструктивни способности, се изисква и съхранен екзекутивен и двигателен контрол. Влиянието на екзекутивните функции при „теста часовник“, би могло да се минимализира чрез използването на различни методи за оценка. Във връзка с неясния принос на екзекутивните функции за зрително-пространствените нарушения при МСА, за оценка на резултатите от този тест целенасочено беше предпочетен метода на Сындерланд. Едно проучване доказва, че методът на Сындерланд се характеризира с ниска чувствителност за отчитане на налични екзекутивни нарушения (18%). Това означава, че установени дефицити по метода на Сындерланд на „теста часовник“ се дължат по-скоро на нарушени зрително-пространствени функции отколкото на нарушени екзекутивни функции [Juby и съавт.,

2002]. В тази връзка настоящето проучване не установява нарушения в зрително-пространствените способности при МСА, оценени с теста „часовник“ и подскалата конструиране на DRS. Както вече беше подчертано нарушението на зрително-пространствените функции при МСА в повечето случаи е свързано с по-голяма продължителност на заболяването. Това корелира с данните на Van Laere и съавтори, които асоциират прогресията на когнитивния дефицит при МСА с намалена перфузия на париеталната асоциативна и зрителната кора, както и на лимбични структури. Mentis и съавтори установяват връзка на същите тези региони както със зрително-пространствени, така и с паметови нарушения [Van Laere и съавт., 2004; Lyoo и съавт., 2008]. Тъй като проучването ни е срезово и обхваща пациенти със сравнително малка продължителност на заболяването не може да се отхвърли възможността зрително-пространствени и паметови нарушения да се изявят в хода на прогресията.

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

Както беше вече споменато, пациентите с МСА демонстрираха значително по-нисък общ резултат на скалата DRS в сравнение с контролната група, като нарушения бяха отчетени само при подскалата инициация/персеверация, което е в унисон с установения дисекзекутивен синдром и в частност нарушената вербална флуентност. Постиженията на останалите подскали не показаха отклонения от нормата. Тези резултати са съпоставими с голяма част от литературните данни, докато други в допълнение установяват и нарушение в паметовата подскала при малък процент от пациентите с МСА [Brown и съавт., 2010; Bak и съавт., 2005a].

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

4.2 Резултати при изследвания контингент пациенти с ПСП

Резултатите от проведените невропсихологични тестове при 15 пациента с вероятна ПСП бяха сравнени чрез статистически анализ с резултатите на 20 здрави контроли (таблица 3).

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

Невропсихологичен тест (макс. точки)	ПСП n=15	Контроли n=20	p-стойност
MMSE (30)	24,60 ±2,66	28,92±0,91	**p=0,000**
MMPE (32)	24,76 ±4,08	с.с 29,64±1,54	**p=0,001**
DRS общо (144)	105,06 ±35,23	140,35±1,98	**p=0,002**
DRS внимание (37)	34,50 ±1,50	35,92±0,47	**p=0,006**
DRS инициация (37)	22,85±7,57	36,21±0,89	**p=0,000**
DRS конструиране (6)	4,28 ±2,26	5,92±0,26	**p=0,039**
DRS концептуализация (39)	31,00 ±7,31	38,42±0,85	**p=0,000**
DRS памет (25)	19,92 ±4,04	23,85±0,86	**p=0,002**
Цифров обхват прав ред	4,40 ±0,82	6,00±0,87	**p=0,000**
Цифров обхват обратен ред	2,66 ±0,48	4,78±1,05	**p=0,000**
Свободно припомняне FCSRT (48)	19,92 ±6,53	29,14±5,41	**p=0,001**
Общо припомняне FCSRT (48)	40,00 ±6,46	45,35±2,59	**p=0,028**
Отдалечено свободно припомняне FCSRT (16)	6,60 ±2,35	12,42±2,50	**p=0,000**
Отдалечено общо припомняне FCSRT (16)	14,46 ±0,87	15,85±0,53	**p=0,000**
Индекс чувствителност на подпомагане FCSRT	0,75 ±0,19	0,87±0,09	p=0,089
Разпознаване стимули FCSRT (16)	14,61 ±1,75	15,92±0,26	**p=0,011**
Разпознаване фалшиво положителни (32)	0,22 ±0,44	0,07±0,26	p=0,557
Вербална	8,71 ±3,49	22,21±3,70	**p=0,000**

флуентност (животни)			
Вербална флуентност (м)	4,5 ±1,87	14,78±3,92	**p=0,000**
Назоваване Boston naming test (15)	13,00 ±1,96	14,50±0,65	**p=0,016**
TMT – A (сек)	n=9, 89,88 ±44,52	45,57±9,79	**p= 0,000**
TMT – B (сек)	n=7, 249,14 ±87,07	113,64±23,51	**p=0,000**
TMT B – A (сек)	n=7, 180,28 ±84,22	68,07±25,21	**p=0,000**
Струп тест [брой думи]	56,00 ±10,44	81,92±11,91	**p= 0,000**
Струп тест [брой цветове]	38,36 ±6,94	63,50±6,07	**p= 0,000**
Струп тест [интерференция]	12,18 ±9,22	36,00±6,28	**p= 0,000**
MCST - категории (6)	2,22 ±2,04	6,00±0,00	**p=0,000**
Тест "часовник" (10)	4,20 ±0,83	9,37±0,80	**p=0,000**
UPDRS моторна част (108)	36,57±16,63	N/A	N/A

4.2.1 Демографска характеристика на пациентите с ПСП

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

Таблица 4. Средна възраст и образование на пациентите с ПСП и контролната група

	ПСП, n=15	Контроли, n=20
Средна възраст (год)	64,80 ± 6,29	61,42 ± 6,98
Образование (год)	11,46 ± 3,73	13,57 ± 2,82

4.2.2 Общ когнитивен статус на пациентите с ПСП

Анализът на резултатите от общия когнитивен статус, оценен с тестовете MMSE И MMPE показа статистически значима разлика между пациентите с ПСП и контролите ($p<0,05$).

4.2.3 Оценка на паметта при пациентите с ПСП

В сравнение с контролната група, пациентите с ПСП демонстрират нарушение в работната памет, изследвана с цифров обхват в прав ред ($p= 0,000$, $U= 19,5$, $z= -3,870$).

По отношение на вербалната епизодична памет, се установи статистически значима разлика между резултатите на пациентите с ПСП и контролите както за свободното ($p=0,001$, $U= 26,5$, $z= -3,297$) така и за общото припомняне ($p=0,028$, $U= 28,5$, $z= -2,201$) на теста FCSRT. Индексът на чувствителност на подпомагане в групата с ПСП, обаче е съпоставим с този на контролната група ($p=0,089$; 0,75±0,19 vs. 0,87±0,09). При анализа на данните за отдалечено свободно припомняне ($p=0,000$; 6,60±2,35 vs. 12,42±2,50) и отдалечено общо припомняне ($p=0,000$, $U= 21,5$, $z= -3,765$) на FCSRT отново бяха установени отклонения от нормата при групата с ПСП. Същите демонстрират и леко нарушение в разпознаване на стимули на теста FCSRT ($p=0,011$, $U= 39,5$, $z= -2,992$).

4.2.4 Оценка на внимание и екзекутивни функции при пациентите с ПСП

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

Анализът на резултатите от теста TMT – A показват, че само 9 от пациентите с ПСП са се справили с теста като им е било необходимо значително повече време за изпълнението му в сравнение с контролната група ($p= 0,002$, $U= 62$, $z= 2,920$). Аналогични резултати се получиха и за теста TMT – B ($p= 0,000$, $U= 55$, $z= 3,120$), като

само 7 (46,7%) от пациентите с ПСП се справиха със задачата. В допълнение групата с ПСП се справя диспропорционално по-лошо на теста TMT – B отколкото на TMT – A, което е видно от наличната статистически значима разлика между двете групи при сравнение на производния показател TMT B – A (p= 0,002, U= 53, z= 2,891).

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

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

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

4.2.5 Оценка на езикови функции при пациентите с ПСП

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

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

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

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

Налице е статистически значима разлика между групата с ПСП и контролите по отношение на общия резултат от теста DRS (p=0,002; 105,06±35,23 vs. 140,35±1,98). Тази разлика се дължи на значимо по-лошите резултати на пациентите с ПСП на всичките 5 субтеста на DRS.

4.2.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при ПСП

Чрез прилагането на батерия от невропсихологични тестове беше изследван профилът на когнитивните нарушения при група пациенти с ПСП. Във връзка с целите

на проучването се включиха само пациенти с MMSE>19т. Средният резултат на теста MMSE в групата беше 24,6 т с вариация от 20 до 29, който според широкоразпространения cut-off скор от 24т е граничен между леко когнитивно нарушения и лек дементен синдром [Mahieux и съавт., 1995]. В конкретния случай обаче, общият когнитивен статус се интерпретира по-скоро в диапазона на лек дементен синдром, предвид сравнително младата средна възраст от 64,8 год на пациентите, както и немалкия среден брой години получено образование- 11,5 год. Ниският им резултат на тест като MMSE, който е недостатъчно чувствителен към нарушения от фронтален тип, каквито основно се очакват при ПСП подсказва за наличието на сравнително тежък дефицит в няколко когнитивни сфери в изследваната група. Очаквано групата с ПСП демонстрира статистически значимо по-ниски резултати в сравнение с контролите и на скрининг тестове с подобрена чувствителност към нарушения от челен тип като MMPE и DRS- общ скор.

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

при 33%, памет – при 17,4%, концептуализация – при 8,4% и внимание – 7,5 % . Другото мултицентрово проучване при 311 пациента с ПСП демонстрира малко по-високи проценти на засягане на паметта – при 32,6% и концептуализацията – при 24% и по-ниски за подскалата констриуране – 20,4 % [Brown, и съавт., 2010].

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

Нарушение в зрителното проследване и разпределеното внимание и особено в когнитивната флексибилност се доказа при използването на теста TMT, като пациентите с ПСП се справиха с двете му части значително по-бавно от контролите. В допълнение болните с ПСП се справят диспропорционално по-лошо с теста TMT-B, изискващ превключване между цифри и букви, което е в подкрепа на водещ дефицит в когнитивната флексибилност при тези болни. Наред с нарушеното превключване, групата с ПСП демонстрира дефицит в способността за решаване на задачи като една част от пациентите постигна значително по-малък брой категории на теста MCST, а друга част въобще не разбра задачата. Характерни за ПСП са импулсивността и

нарушеният инхибиторен контрол, което се потвърждава и в нашето проучване и се обективизира чрез резултатите на теста на Струп. Пациентите с ПСП демонстрираха изразен „ефект на Струп“ с намалена способност за подтискане на хабитуален отговор. Всички тези резултати в насока нарушени екзекутивни функции са в потвърждение на литературните данни. Повечето автори ги свързват със стриато-фронтална дисфункция, докато други установяват корелация с въвличане от патологичния процес на фронталната кора [Robbins и съавт., 1994; Grafman и съавт., 1990; Bak и съавт., 2005a; Pillon и съавт., 1995].

Установените нарушения в краткосрочната памет, оценена с цифров обхват в прав ред при нашите болни с ПСП са в противоречие с данните на Ланге и съавтори и Графман и съавтори, но пък потвърждават тези на Кордато и съавтори [Grafman и съавт., 1995; Lange и съавт., 2003; Cordato и съавт., 2006]. Засягането на краткосрочната памет в случая би могло да се обясни със силната й зависимост от екзекутивните функции и вниманието, които при ПСП са нарушени, както и с установената атрофия на основния й анатомичен субстрат – префронталната кора.

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

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

припомняне на фона на много добро семантично подпомагане при нашите пациенти с ПСП. Тази констелация би могла да се обясни по-скоро със стриато-фронтална дисфункция, отколкото с хипокампална увреда, което е в съответствие с патоанатомичните и невроизобразяващи данни [Litvan и съавт., 1996d; Blin и съавт., 1990].

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

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

В обобщение, профилът на когнитивните нарушения при ПСП установен от настоящето проучване се характеризира с предоминантно засягане на екзекутивните функции, вторичен паметов дефицит, конструктивни нарушения и лека аномия. Най-

тежки дефицити се отчитат в тестовете за фонемна вербална флуентност, характерни са нарушеният инхибиторен контрол и персеверативните отговори.

4.3 Резултати при изследвания контингент пациенти с ДТЛ

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

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

Невропсихологичен тест (макс. точки)	ДТЛ n=19	Контроли n=20	p-стойност
MMSE (30)	21,26 ±1,82	28,92±0,91	**p=0,000**
MMPE (32)	19,17 ±2,24	с.с 29,64±1,54	**p=0,000**
DRS общо (144)	104,38 ±9,87	140,35±1,98	**p=0,000**
DRS внимание (37)	32,52 ±3,73	35,92±0,47	**p=0,000**
DRS инициация (37)	22,21 ±4,99	36,21±0,89	**p=0,000**
DRS конструиране (6)	4,57 ±1,26	5,92±0,26	**p=0,001**
DRS концептуализация (39)	30,78 ±6,32	38,42±0,85	**p=0,000**
DRS памет (25)	16,52 ±3,42	23,85±0,86	**p=0,000**
Цифров обхват прав ред	4,42 ±0,60	6,00±0,87	**p=0,000**
Цифров обхват обратен ред	2,73 ±0,65	4,78±1,05	**p=0,000**
Свободно припомняне FCSRT (48)	10,33 ±4,97	29,14±5,41	**p=0,000**
Общо припомняне FCSRT (48)	31,94 ±8,65	45,35±2,59	**p=0,000**
Отдалечено свободно припомняне FCSRT (16)	3,16 ±3,05	12,42±2,50	**p=0,000**
Отдалечено общо припомняне FCSRT (16)	10,70 ±3,72	15,85±0,53	**p=0,000**

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

4.3.1 Демографска характеристика на пациентите с ДТЛ

Изследваните пациенти с ДТЛ са общо 19, от които 9 мъже (47,4%) и 10 жени (52,6%). Средната възраст на болните е 72,7 г. с вариация от 60 до 84 г. С най- голям относителен дял са пациентите във възрастовата група от 70 до 80 г. – 10 (52,6%) пациента, следвани от групата от 60 до 70 г. – 6 пациента (31,6%). Над 80 години са 3 (15,8%) пациента. Средната продължителност на полученото образование е 11,3 г. с вариация от 8 до 17 г., а средната продължителност на заболяването е 2,05 г. с вариации от 1 до 3 г. Налице е статистически значима разлика в средната възраст

между пациентите с ДТЛ и контролите, като тя е по-голяма за групата с ДТЛ (p=0,000; 72,68±7,27 vs. 61,42±6,98). Съществува и тенденция за по-високо образование на контролната група, без обаче да се достига статистистическа значимост (p=0,068; 11,33±3,64 vs 13,57±2,82). В таблица 6 са представени средната възраст и образование на пациентите с ДТЛ и контролната група.

Таблица 6. Средна възраст и образование на пациентите с ДТЛ и контролната група

	ДТЛ, n=19	Контроли, n=20
Средна възраст	72,68 ± 7,27	61,42 ± 6,98
Образование (год)	11,33 ± 3,64	13,57 ± 2,82

4.3.2 Общ когнитивен статус на пациентите с ДТЛ

Анализът на резултатите от общия когнитивен статус оценен с тестовете MMSE и MMPE показа наличие на статистически значима разлика между пациентите с ДТЛ и контролите ($p<0,05$).

4.3.3 Оценка на паметта при пациентите с ДТЛ

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

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

4.3.4 Оценка на вниманието и екзекутивните функции при пациентите с ДТЛ

При сравнение на данните от постиженията на теста за цифров обхват в обратен ред се установява, че пациентите с ДТЛ показват статистически значимо по-ниски резултати от контролната група (p= 0,000, U= 12,0, z= -4,544). Анализът на данните от теста TMT-A показват, че 15 (73,9%) от общо 19 пациента с ДТЛ са имали капацитета да разберат и изпълнят задачата. Пациентите с ДТЛ се справиха значително по- бавно с теста TMT-A в сравнение с контролната група (p= 0,000, U= 196, z= 4,507). Само 2 (10,52%) от общо 19 болни с ДТЛ успяха да се справят с теста TMT – B, като времето им за изпълнение беше над 400сек., което говори за наличен „ефект на пода“ за този тест. Групата с ДТЛ демонстрира нарушения и на тестовете за фонемна (p=0,000, U= 4,5, z= -4,647) и категориална (p=0,000; 9,88±2,72 vs.22,21±3,70) вербална флуентност. При пациентите с ДТЛ се отчете и намален общ брой постигнати категории на теста MCST в сравнение с контролната група (p=0,019, U 56,0, z=-2,488). За 6 (31,6%) от общо 19 пациента тестът беше прекалено труден. При анализа на броя прочетени думи в рамките на 45 сек на теста Струп се установи, че при групата с ДТЛ те са значително по-малко в сравнение с контролите (p=0,000; 53,50±12,13vs. 81,92±11,91). Аналогични са резултатите за броя прочетени цветове (p=0,000; 30,42±7,55 vs. 63,50±6,07) и Струп-интерференция (p=0,000; 9,85±4,11 vs. 36,00±6,28).

4.3.5 Оценка на езиковите функции при пациентите с ДТЛ

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

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

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

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

Налице е статистически значима разлика по отношение на общия резултат от теста DRS между ДТЛ и контролите (p=0,000; 106,63±11,27 vs. 140,35±1,98), като разликата се дължи на по-лошите резултати на пациентите с ДТЛ на всичките пет субтеста.

4.3.8 Обсъждане – когнитивни нарушения при ДТЛ

Според действащите диагностични критерии деменцията е задължителен и най-ранен симптом на заболяването. Това, заедно с целите на проучването за изследване на ранни нарушения определи включването само на пациенти с лек дементен синдром – MMSE в интервала 19 до 23. Средният резултат на теста MMSE в групата беше 21,3 т. Пациентите с ДТЛ демонстрират статистически значимо по-ниски резултати в сравнение с контролите и на скрининг тестове с подобрена чувствителност към нарушения от челен тип като MMPE и DRS, което е очаквано, имайки предвид данните за изразени нарушения във вниманието и екзекутивните функции при това заболяване. Освен това характерни за ранните стадии на ДТЛ са зрително-пространствените нарушения, докато засягането на паметта не е така тежко изразено както при БА. В потвърждение на литературните данни, настоящето проучване установява нарушение в тестовете за внимание и екзекутивни функции, зрително-пространствените и конструктивни способности, вторичен паметов дефицит и лека аномия при пациентите с ДТЛ. Това е видно още при прилагането на скрининговата скала за оценка на деменция DRS, където понижението на общия скор е за сметка на статистически значими нарушения във всичките пет подскали. Най-големи отклонения на средните стойности при ДТЛ спрямо контролната група се установиха при подскалата инициация (с близо 40% по-ниски резултати), следвана от подскалите за памет (с 31% по-ниски резултати), конструиране (с 23% по-ниски резултати), концептуализация (с 20% по-ниски резултати) и внимание (с 10% по-ниски резултати). В случая пациентите с ДТЛ демонстрират най-изразен дефицит с подскалите за оценка на екзекутивните функции, следвани от нарушение в паметта и конструктивния праксис. Въпреки статистически значимата разлика между групите с ДТЛ и контролите, нарушенията в подскалата внимание са леко изразени. На пръв поглед това противоречи на очакванията за изразен дефицит във вниманието при тези пациенти. Конкретната подскала, обаче съдържа предимно по-прости тестове за оценка на вниманието, при които и по литературни данни не са докладвани изразени нарушения при ДТЛ. За сметка на това, в повечето случаи пациентите с ДТЛ демонстрират по-сериозен дефицит на по-сложни тестове за поддържано, селективно или разпределено внимание, които носят голям екзекутивен и зрително- пространствен товар [Shimomura и съавт., 1998; Robertson и съавт., 1996; Calderon и съавт., 2001]. Такъв е случаят и при нашите пациенти, които демонстрират изразен дефицит на тестове за разпределено и селективно внимание – TMT- B и Струп тест, като при първия се установява изразен

„ефект на пода“. В невропсихологичното изследване при ДТЛ е важно включването на подобни тестове, тъй като според някои автори именно засягането на процесите на внимание може да стои в основата на характерните флуктуации в когницията, които са основен симптом на заболяването [Tröster, 2008]. В съответствие с литературните данни, настоящето проучване установява наличие на изразен дисекзекутивен синдром при ДТЛ, което се демонстрира от дефицит при всички тестове за екзекутивни функции – вербална флуентност, ТМТ-А и В, Струп тест, MCST [Galasko и съавт., 2000; Tröster, 2008]. Нарушенията във вербалната флуентност са тежки, като по-засегната е фонемната в сравнение с категориалната. Това, заедно с дисоциацията на тежкия дефицит във вербалното генериране и леките нарушения в назоваването говори по-скоро за нарушение в стратегиите за търсене като проява на дизекзекутивен синдром отколкото за семантичен дефицит при изследваните пациенти с ДТЛ. Нарушение в зрителното проследяване и разпределеното внимание, както и в когнитивната флексибилност се установява при анализа на резултатите от теста ТМТ, като пациентите с ДТЛ се справиха с ТМТ-А значително по-бавно от контролите. Само 1 от 19 пациента с лек дементен синдром се справи с теста ТМТ- В. Всички останали не успяха да формират нужната за изпълнение на теста концепция или пък демонстрираха дефицит в превключването между цифри и букви. Освен това пациентите с ДТЛ показаха дефицит в способността за решаване на задачи като една част от пациентите постигна значително по-малък брой категории на теста MCST в сравнение с контролната група, а друга част въобще не разбра задачата. Освен нарушеното селективно внимание, пациентите с ДТЛ демонстрираха намалена способност за подтискане на хабитуален отговор на Струп теста в сравнение с контролната група. В допълнение трябва да се отбележи, че по литературни данни дисекзекутивният синдром при ДТЛ е по-тежък в сравнение с основната в диференциално диагностичен план БА [Tröster, 2008]. Патоанатомичните и функционални основи на нарушението на вниманието и екзекутивните функции все още не са достатъчно изяснени, но е много вероятно участието на холинергичната система. Загуба на холинергични неврони и намаление на активността на холинацетилтрансферазата се установяват рано в хода на ДТЛ [Tiraboschi и съавт., 2002]. Установено е, че приложението на антихолинергични средства влошават вниманието и провокират халюцинации и обратното –антихолинестеразните медикаменти могат да подобрят когницията при ДТЛ и ПБ+Д [Perry и съавт., 1995; Leroi и съавт., 2006]. Едно функционално изследване на активността на коровата

ацетилхолинестераза подкрепя тезата за връзка между нарушенията във вниманието, работната памет и екзекутивните функции с дисфункция на холинергичната система при ПБ-Д. Като цяло активността на кортикалната ацетилхолинестераза корелира с резултатите на тестовете за оценка на внимание и екзекутивни функции, както и с резултатите на тестове за оценка на зрително-пространствените способности, но не и с тези за вербална епизодична памет [Bohnen и съавт., 2006].

По отношение на паметта, настоящето проучване доказва нарушение както в работната, така и в епизодичната памет. Тъй като от гледна точка на клиничната презентация и патоморфологичната находка, деменцията с телца на Леви би могла да се приеме като междинно заболяване между болест на Алцхаймер и болест на Паркинсон, интерес представлява типа на паметовите нарушения- коров/подкоров. Знае се, че при голяма част от пациентите с ДТЛ освен отлагане на алфасинуклеин се наблюдава и съпътстващо кортикално отлагане на Алцхаймеров тип патология под формата на бета-амилоидни плаки като по-голямото количество на последните води до модифициране на клиничната картина в посока БА [Mirra и съавт., 1991]. Чистата форма на ДТЛ от своя страна има клинична изява сходна по-скоро с деменция при ПБ, отколкото с БА [Hamilton и съавт., 2004]. Наличният изразен дисекзекутивен синдром, заедно с изявата на зрителни халюцинации при всички изследвани пациенти, които са силен предиктор за ДТЛ и слаб за БА определят по-скоро клинична картина на чиста форма на ДТЛ. В тази връзка нашата хипотеза беше за подкоров тип паметови нарушения. Това се потвърди от получените резултати на теста за вербална епизодична памет FCSRT. Групата с ДТЛ демонстрираха значително нарушение в непосредственото и отдалечено свободно припомняне с относително добро семантично подпомагане при съхранено разпознаване, което говори за дефицит в стратегиите за извличане, а не същински паметов дефицит. По литературни данни дори при съпътстваща Алцхаймерова патология, пациентите с ДТЛ демонстрират по-съхранено кодиране и съхранение на вербалната информация в сравнение с БА [Kraybill и съавт., 2005]. По отношение на подпомогнатото припомняне пък се знае, че при ДТЛ то е по-малко ефективно в сравнение с ПБ и ПСП, но по-ефективно в сравнение с БА [Aarsland и съавт., 2003].

Установените от нас нарушения в тестовете за зрително-пространствени способности и конструктивен праксис при ДТЛ корелират с данните от редица проучвания, които доказват подобни нарушения в ранните стадии на заболяването, отличащи ги от БА [Cormack и съавт., 2004; Ala и съавт., 2001; Tröster и съавт.,

2008]. Използваният от нас тест „часовник“ е комплексна задача, изискваща освен съхранени зрително-пространствени и конструктивни способности и съхранен екзекутивен и двигателен контрол. За намаляване ролята на екзекутивните нарушения, резултатите от теста бяха оценени по метода на Сындерланд, който се счита че има ниска чувствителност за тяхното разпознаване и евентуални патологични резултати биха се дължали по-скоро на нарушени зрително-пространствени функции [Juby и съавт., 2002]. За намаляване на влиянието на двигателния дефицит, пациентите бяха оценени невропсихологично в състояние на най-добър двигателен потенциал. Това ни кара да предположим, че нарушенията в теста за прерисуване на часовник и подскалата конструиране на DRS се дължат вероятно на нарушени зрително-пространствени и конструкционни способности, което от друга страна корелира с литературните данни [Noe и съавт., 2004; Cormack и съавт., 2004]. Някои проучвания свързват тези дефицити с нарушено зрително възприятие, което способства и за изявата на зрителни халюцинации. Тази хипотеза има важно практическо приложение за разграничаване на ДТЛ от БА. От една страна наличието на зрителни халюцинации са сред най-силните предиктори за развитието на ДТЛ, което значи, че невропсихологичната оценка на зрителното възприятие и конструкционните способности са от особена важност при разграничаването на ДТЛ от БА. От друга страна незадоволителното предствяне на тестовете за зрително- пространствени и конструкционни функции трябва да насочи вниманието към възможността за възникване на зрителни халюцинации [Ferman и съавт., 2006]. Някои автори свързат зрително-пространсвените нарушения при ДТЛ с дисфункция на окципиталните дялове [Calderon и съавт., 2001]. ПЕТ изследване при последваща патоанатомична верификация демонстрира, че наличието на хипометаболизъм в окципиталните отдели диференцира ДТЛ от БА с чувствителност от 90% и специфичност от 87% [Minoshima и съавт., 2001]. Наличието на халюцинации пък се свързва с по-голяма концентрация на телца на Леви в задните темпорални отдели, което до известна степен определя сходен невропатологичен субстрат на халюцинациите и зрително пространствените нарушения [Harding и съавт., 2002].

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

екзекутивните нарушения. Изпълването на тестове за оценка за вниманието, екзекутивни функции и зрително-пространствените нарушения е важно за разграничаване на ДТЛ от БА.

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

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

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

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

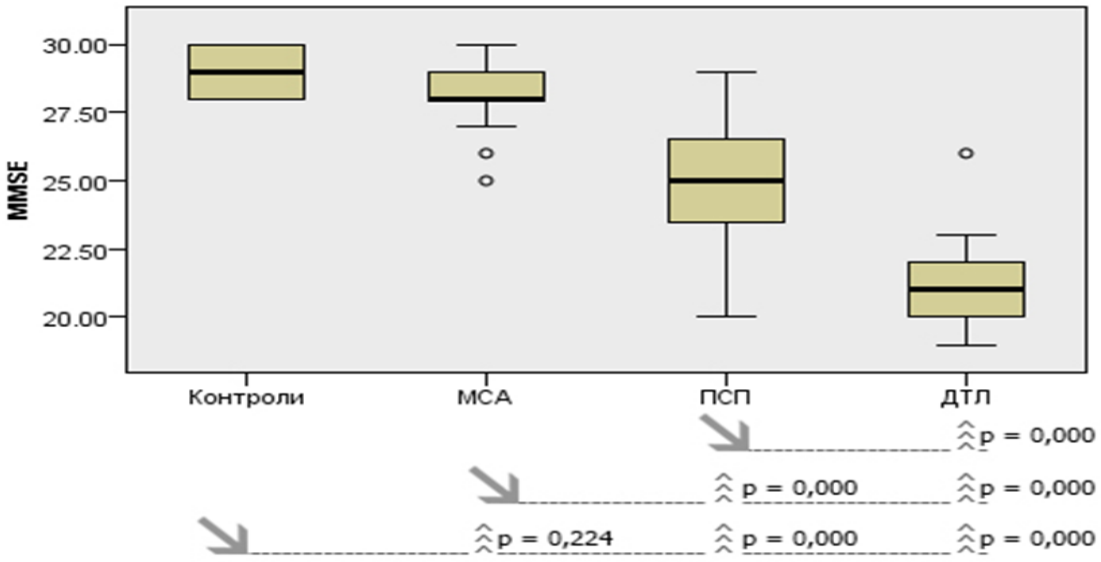
Таблица 7. Демографска характеристика на пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

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

По отношение на възрастта не се установи статистически значима разлика между пациентите с МСА, ПСП и контролната група. Пациентите с ДТЛ, обаче бяха с по-голяма средна възраст в сравнение с пациентите с МСА ($p=0,000$), ПСП ($p=0,019$) и контролите ($p=0,000$) (фигура 59). Изследваните групи са съпоставими по образование и по продължителност на заболяването ($p>0,05$).

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

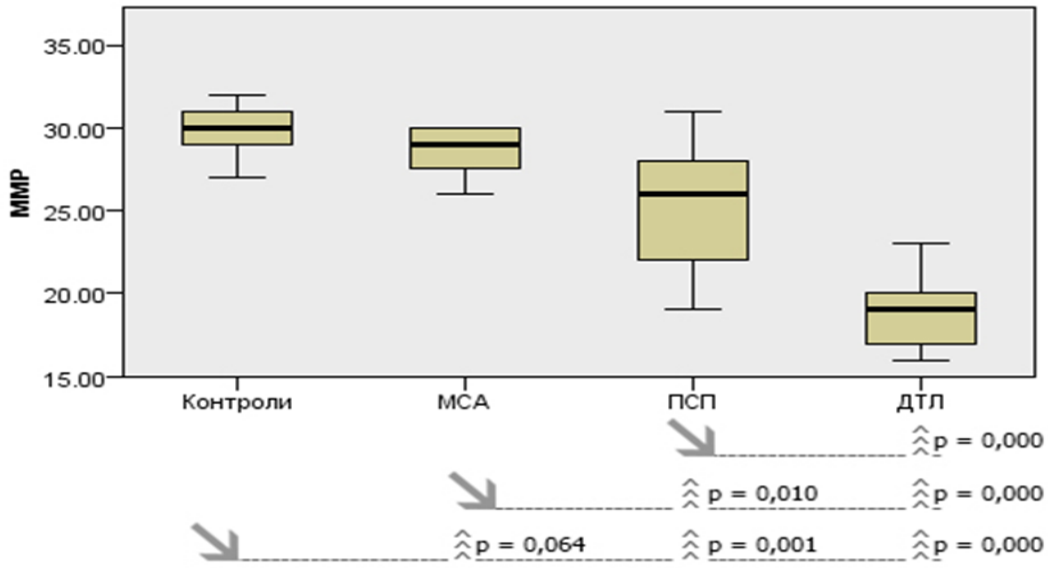
Анализът на резултатите от общия когнитивен статус оценен с MMSE показа наличие на статистически значима разлика между четирите групи (тест на Крускал-Уолис, p=0,000). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман- Уитни установиха липса на статистически значима разлика между МСА и контролната група (p=0,224, МСАvs контроли: 28,50vs28,92). При сравнение с контролите се доказаха нарушения в общия когнитивен статус при пациентите с ПСП (p=0,000; ПСП vs контроли: 24,60 vs 28,92) и ДТЛ (p=0,000; ДТЛ vs контроли: 21,26 vs 28,92), като постиженията на болните с ДТЛ са значимо по-ниски от тези на пациентите с ПСП (p=0,000, ДТЛ vs ПСП: 21,26 vs 24,60). Статистически значима разлика се установи и при сравнение на данните на пациентите с МСА с тези на ПСП (p=0,000; МСА vs ПСП: 28,25vs 24,60) и ДТЛ (p=0,000; МСА vs ДТЛ: 28,25vs 21,26) (фигура 1).



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

Данните от теста MMPE бяха с нормално разпределение и сравнени помежду си с теста ANOVA, който показа наличие на статистически значима междугрупова разлика (p=0,000). Единствено пациентите с МСА не се различават статистически от контролната група (p=0,596, 28,50 vs 29,64). Пациентите с ПСП и ДТЛ демонстрират

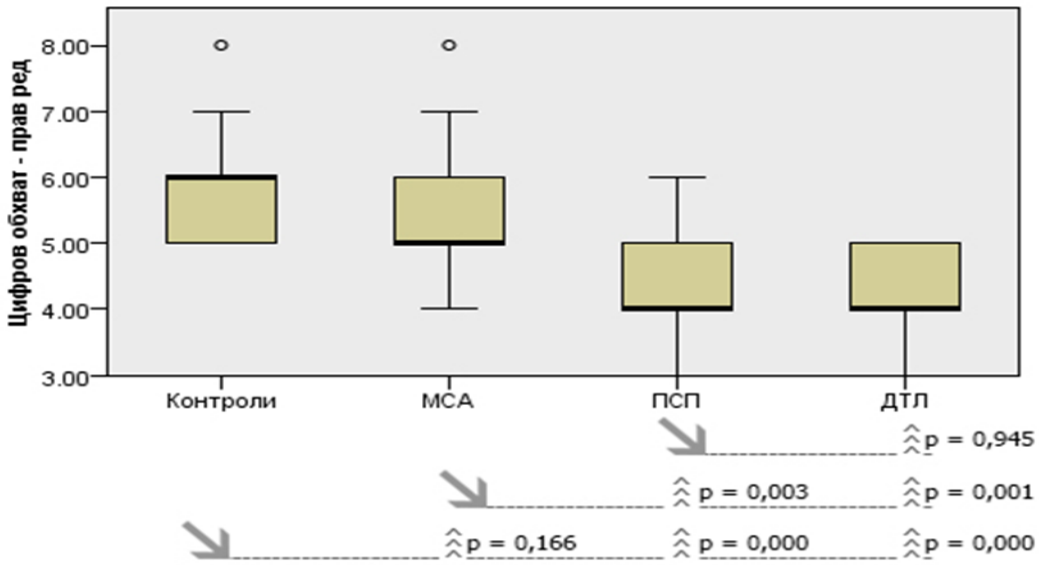
значително по-ниски средни резулати спрямо контролите (съответно ПСП vs контроли : p=0,000, 24,77 vs 29,64; ДТЛ vs контроли: p=0,000, 21,26 vs 28,92) и спрямо групата с МСА (съответно ПСП vs МСА: p=0,010, 24,77 vs 28,50; ДТЛ vs МСА p=0,000, 19,17 vs 28,50). Освен това пациентите с ДТЛ се справят по- лошо с теста от тези с ПСП (p=0,000, ДТЛ vs ПСП: 19,17 vs 24,77) (фигура 2).



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

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

Сравнението на постиженията на четирите групи на теста за оценка на работна памет – цифров обхват в прав ред доказва статистически значима разлика между тях (p=0,000). Последващите две по две сравнения с теста на Ман-Уитни отчетоха липса на значима разлика между МСА и контролите (p=0,166, МСА vs контроли: 5,56 vs 6,00) и между ПСП и ДТЛ (p=0,945, ПСП vs ДТЛ: 4,40 vs 4,42). При сравнение както с контролите, така и с групата на МСА, пациентите с ПСП и ДТЛ демонстрираха статистичеки значимо намаление в цифровия обхват в прав ред (p<0,05) (фигура 3).

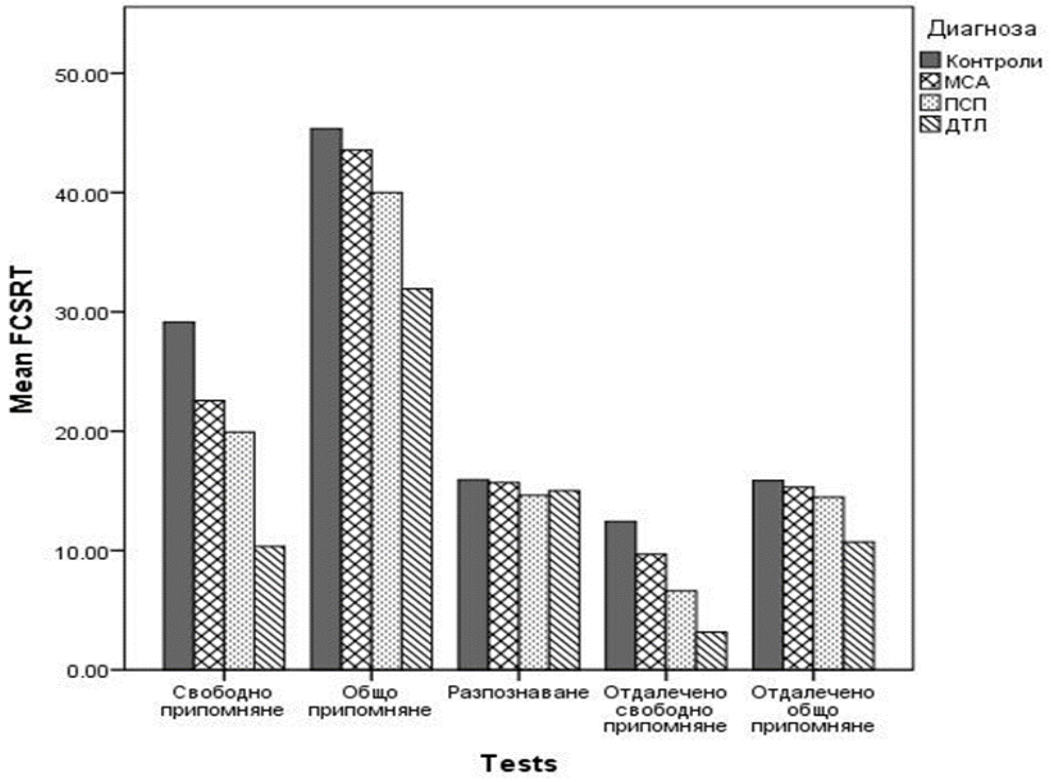


Фигура 3. Сравнителен анализ на работната памет при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Сравнението на данните както от свободното така и от общо припомняне на теста за оценка на вербална епизодична памет FCSRT показа наличие на статистически значима разлика между четирите групи (тест на Крускал- Уолис, p=0,000). Последващите две по две сравнения между групите с теста на Ман-Уитни установиха нарушения в свободното припомняне при пациентите с МСА (p=0,003; МСА vs контроли: 22,56 vs 29,14), ПСП (p=0,001, ПСП vs контроли: 19,93 vs 9,14) и ДТЛ (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 10,33 vs 29,14) в сравнение с контролите. Липсва статистически значима разлика при сравнение на резултатите от свободното припомняне между пациентите МСА и ПСП (p=0,208, МСА vs ПСП: 22,56 vs 19,93). Статистически значима разлика се установи и при сравнение на данните на пациентите с МСА и ДТЛ (p=0,000, МСА vs ДТЛ: 22,56vs10,33), както и ПСП и ДТЛ (p=0,000, ПСП vs ДТЛ: 19,93 vs 10,33). Що се отнася до общото припомняне се доказа липса на статистически значима разлика между групата на МСА и контролите (съответно p=0,313, МСА vs контроли: 43,56 vs 45,35), за разлика от пациентите с ПСП и ДТЛ, при които се установяват нарушения спрямо контролите (p=0,028, ПСП vs контроли: 40,00 vs 45,35) (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 31,94 vs 45,35). Пациентите с МСА и ПСП не се различават помежду си по отношение на резултатите за общо припомняне (p=0,169, МСА vs ПСП: 43,56 vs 40,00). Пациентите с ДТЛ са със степенно по-тежко нарушение

в общото припомняне в сравнение с пациентите с МСА (p=0,000, ДТЛ vs МСА: 31,94 vs 43,56) и ПСП (p=0,018, ДТЛ vs ПСП: 31,94 vs 40,00). Доказа се статистически значима разлика в индекса на чувствителност на подпомагане при четирите групи (p=0,000). Той е най- нисък при пациентите с ДТЛ. Най- висок индекс на чувствителност на подпомагане сравним с този на контролите се наблюдава се при пациентите с МСА (p=0,449, МСА vs контроли: 0,84 vs 0,87). Не се доказва и статистически значима разлика при сравнение в индекса на подпомагане при ПСП и контролите, въпреки, че съществува тенденция (p=0,062, ПСП vs контроли: 0,67 vs 0,87), както и при ПСП и МСА (p=0,109, МСА vs контроли: 0,84 vs 0,67). Статистически значима разлика се установява и при сравнение на групата МСА с ДТЛ (p=0,000, МСА vs ДТЛ: 0,84 vs 0,58).

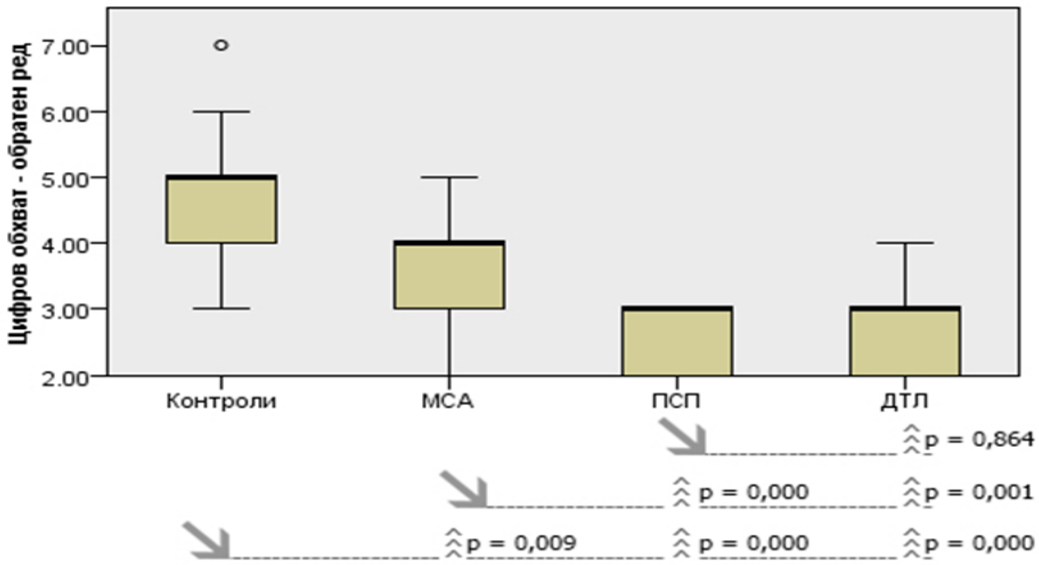
При сравняване на данните на четирите групи по отношение на отдалечено свободното припомняне се доказа статистически значима разлика между тях (p=0,000). Последващите две по две сравнения с теста на Ман-Уитни отчетоха нарушения в отдалеченото свободно припомняне при пациентите с МСА (p=0,010, МСА vs контроли: 9,68 vs 12,42), ПСП (p=0,000, ПСП vs контроли: 6,60 vs 12,42) и ДТЛ (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 3,16 vs 12,42) спрямо контролната група. Пациентите с ПСП са си припомнили повече думи отколкото тези с ДТЛ (p=0,002, ПСП vs ДТЛ: 6,60 vs 3,16), и по-малко в сравнение с пациентите с МСА (p=0,006, ПСП vs МСА: 6,60 vs 9,68). Доказа се статистически значима разлика в отдалеченото общо припомняне между четирите групи (p=0,000). Единствено пациентите с МСА демонстрираха отдалечено общо припомняне сравнимо с това на контролите (p=0,101, МСА vs контроли: 15,31 vs 15,85). Отдалеченото общо припомняне при пациентите с ПСП и ДТЛ беше нарушено в сравнение с контролите (p=0,000, ПСП vs контроли: 14,46 vs 15,85), (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 10,70 vs 15,85) както и с групата на МСА (p<0,005), като нарушението беше статистически по-значимо при болните ДТЛ (p=0,015). Резултатите от разпознаване на стимули на теста FCSRT при групите на МСА и ДТЛ са съпоставими с тези на контролите (p=0,219, МСА vs контроли: 15,68 vs 15,92) (p=0,301, ДТЛ vs контроли: 15,00 vs 15,92), както и помежду си (p=0,574, МСА vs ДТЛ: 15,68 vs 15,00). Единствено при пациентите с ПСП се наблюдава статистически значимо нарушение в разпознаването на стимули в сравнение с контролите (p=0,011, ПСП vs контроли: 14,61 vs 15,92) и групата на МСА (p=0,045, ПСП vs МСА: 14,61 vs 15,68) (фигура 4).



Фигура 4. Сравнителен анализ на показателите за вербална епизодична памет, оценена с FCSRT при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

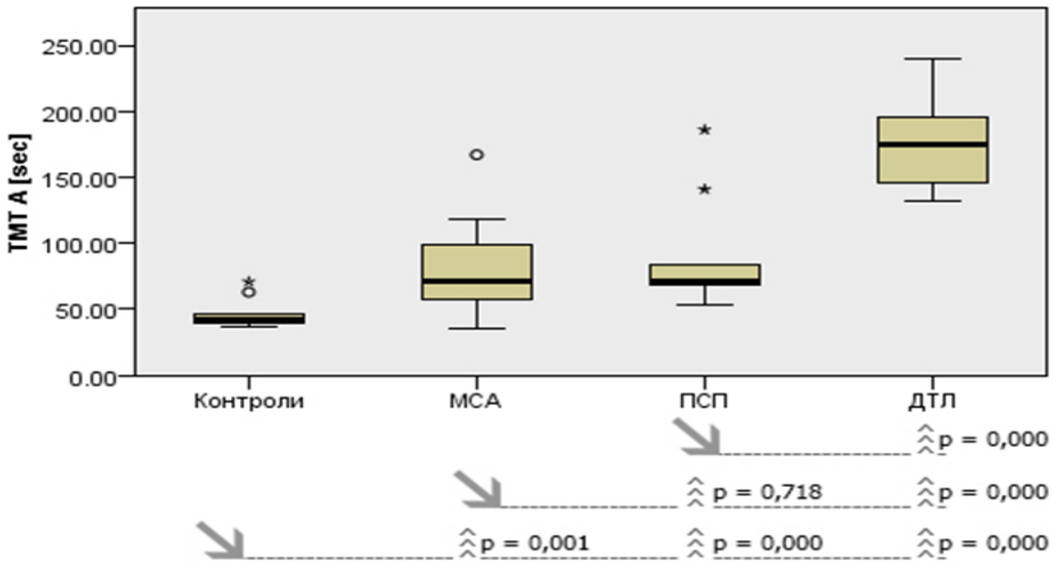
4.4.4 Сравнителен анализ на внимание и екзекутивни функции при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

Доказа се статистически значима разлика между четирите групи при сравнение на данните от цифров обхват в обратен ред (p=0,000). Отчита се статистически значимо нарушение във вниманието при всички групи пациенти в сравнение с контролите (p=0,009, МСА vs контроли: 3,75 vs 4,78), (p=0,945, ПСП vs контроли: 2,64 vs 4,78), (p=0,945, ДТЛ vs контроли: 2,73 vs 4,78). Постиженията на пациентите с ПСП и ДТЛ са нарушени в еднаква степен (p=0,864, ПСП vs ДТЛ: 2,64 vs 2,73), като те са статистичеки значимо по-ниски отколкото тези на пациентите с МСА (p<0,05) (фигура 5).



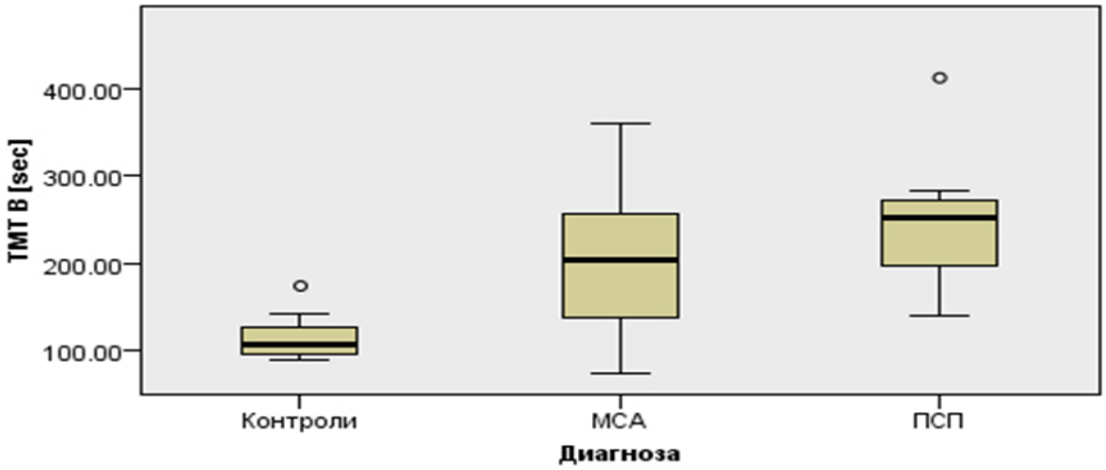
Фигура 5. Сравнителен анализ на резултатите от теста цифров обхват – обратен ред при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Сравнението на резултатите от теста ТМТ-А показаха, че всички групи пациенти се справят значително по-бавно с ТМТ – А в сравнение с контролите, като това забавяне е най- изразено при пациентите с ДТЛ (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 178,07 vs 45,57), следвани от тези с ПСП (p=0,000, ПСП vs контроли: 89,89 vs 45,57) и МСА (p=0,001, МСА vs контроли: 79,44 vs 45,57). Разликата във времето за изпълнение на ТМТ-А между МСА и ПСП, обаче е статистически незначима (p=0,718, МСА vs ПСП: 79,44 vs 89,89), докато тази между ДТЛ и ПСП/МСА достига статистичека значимост (p=0,000, ДТЛ vs ПСП: 178,07 vs 89,89), (p=0,000, ДТЛ vs МСА: 178,07 vs 79,44) (фигура 6).



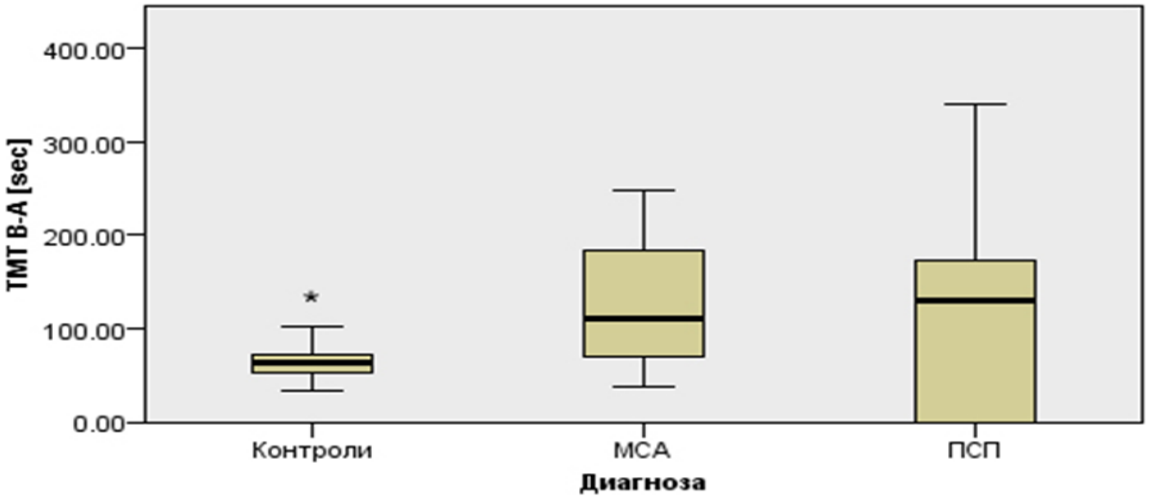
Фигура 6. Сравнителен анализ на резултатите от ТМТ-А (сек) при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Доказа се статистически значима разлика при сравнение на резултатите от теста ТМТ - В между контролите, групите с МСА и ПСП (Крускал- Уолис, p=0,001). Пациентите с ДТЛ не участваха в статистиката, поради невъзможността им да изпълнят теста. Пациентите с МСА и ПСП се справиха значително по-бавно със задачата в сравнение с контролната група (p=0,001, МСА vs контроли: 207,37 vs 113,64) (p=0,000, ПСП vs контроли: 249,14 vs 113,64), като степента на нарушение между двете групи не достига статистическа значимост (p=0,278, МСА vs ПСП: 207,37 vs 249,14) (фигура 7).



Фигура 7. Сравнителен анализ на резултатите от ТМТ-В (сек) при пациентите с МСА, ПСП и контролната група.

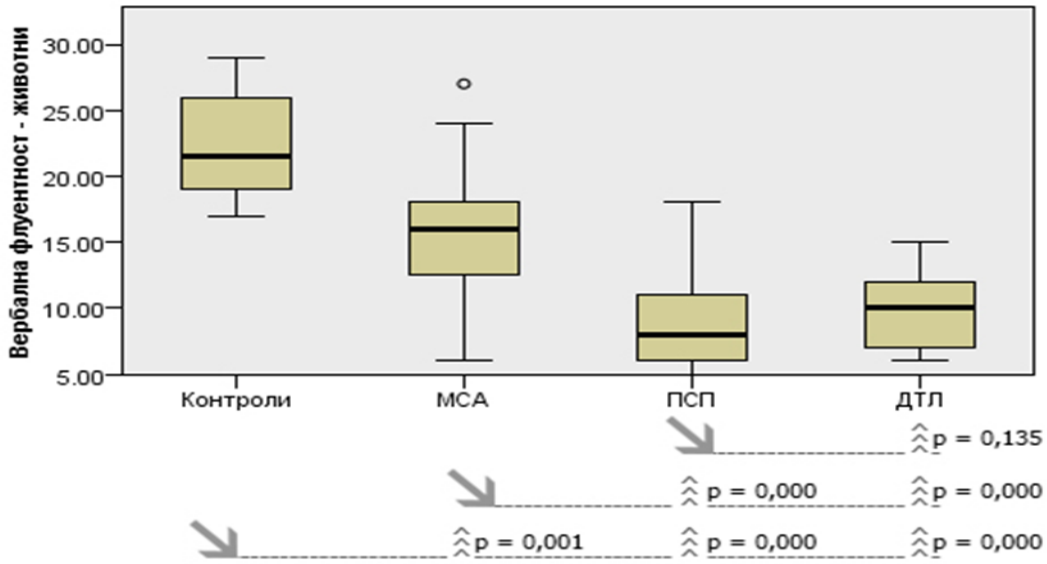
Абсолютно аналогични зависимости се установяват при сравняване на стойностите на производния показател ТМТ В-А между трите групи (фигура 8).



Фигура 8. Сравнителен анализ на резултатите от ТМТ В-А (сек) при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

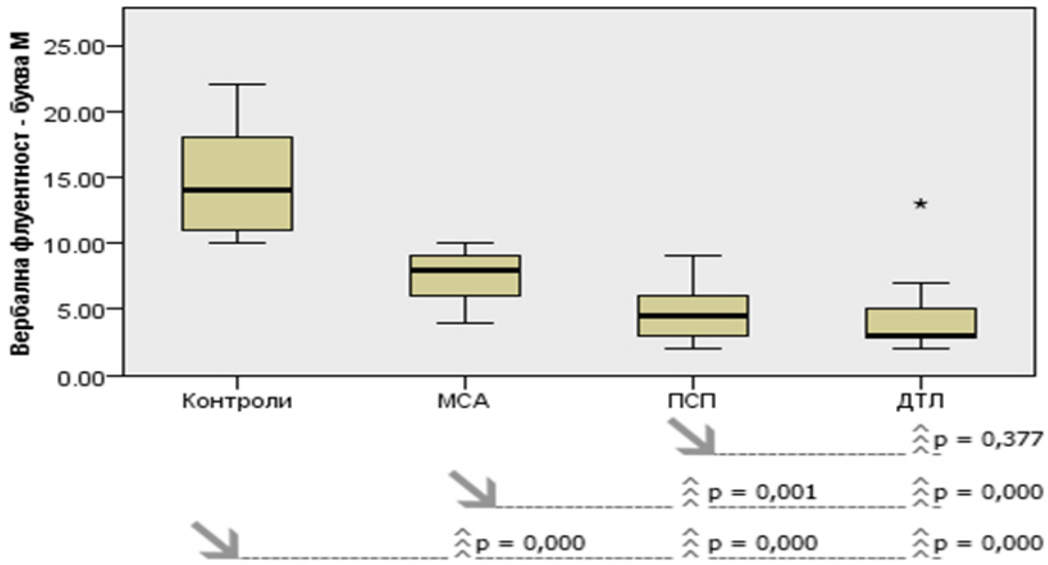
Анализът на резултатите от теста за категориална вербална флуентност показа статистически значима разлика между групите (Крускал-Уолис, p=0,000). Сравнението с контролната група отчете значимо намален брой генерирани думи за 1 минута и при трите групи- най- изразено при ПСП (p=0,000, ПСП vs контроли: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

(p=0,000, МСА vs ПСП: 15,75 vs 8,71) и ДТЛ (p=0,000, МСА vs ДТЛ: 15,75 vs 9,88) (фигура 9).



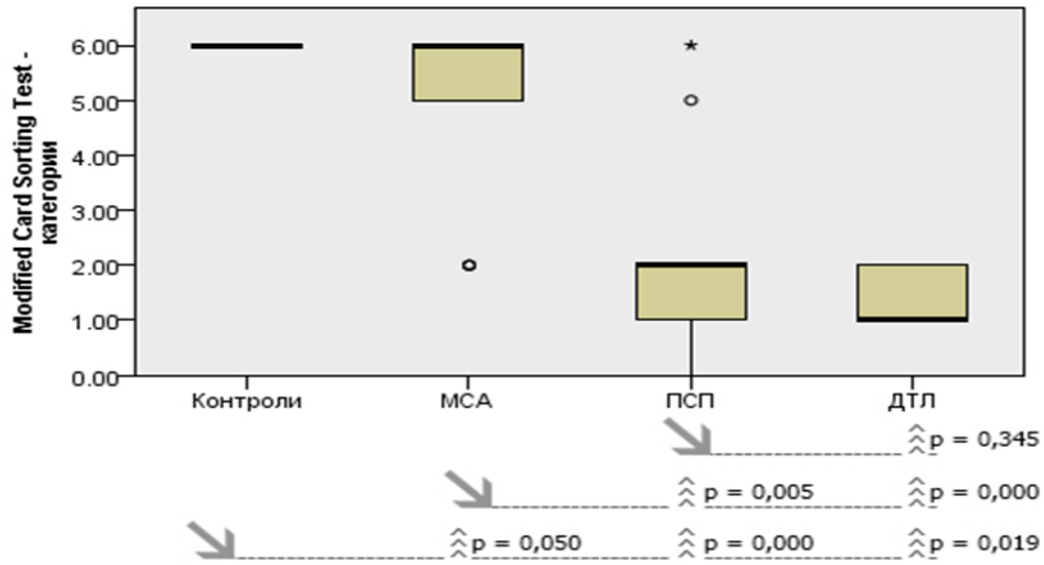
Фигура 9. Сравнителен анализ на резултатите от теста за категориална вербална флуентност при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Абсолютно аналогични междугрупови статистичеки зависимости бяха установени и при анализа на постиженията на теста за фонемна вербална флуентност. Сравнението с контролната група отчете значително намален брой генерирани думи с буква м за 1 минута и при трите групи – ПСП (p=0,000, ПСП vs контроли: 4,50 vs 14,78), ДТЛ (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 3,94 vs 14,78) и МСА (p=0,000, МСА vs контроли: 7,56 vs 14,78), като разликата между постиженията на пациентите с ПСП и ДТЛ не са статистически значими (p=0,377, ПСП vs ДТЛ: 4,50 vs 3,94). Резултатите на пациентите с МСА са статистически значимо по-добри от тези на групите с ПСП (p=0,001, МСА vs ПСП: 7,56 vs 4,50) и ДТЛ (p=0,000, МСА vs ДТЛ: 7,56 vs 3,94) (фигура 10).



Фигура 10. Сравнителен анализ на резултатите от теста за фонемна вербална флуентност при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

9 от 15 (60%) пациента с ПСП и 13 от 19 (68,4%) пациента с ДТЛ се справиха с теста MCST. Доказа се статистически значима разлика между четирите групи при сравнение на данните от теста за оценка способността за изработване и промяна на стратегии и решаване на задачи (Крускал-Уолис; p=0,000). Сравнението с контролната група установи статистически значимо по-малък брой постигнати категории при всички групи пациенти като най-изразени са нарушенията при групата с ДТЛ (p=0,019, ДТЛ vs контроли: 1,33 vs 6,00), следвани от ПСП (p=0,000, ПСП vs контроли: 2,22 vs 6,00) и МСА (p=0,050, МСА vs контроли: 4,92 vs 6,00). Липсва статистически значима разлика в данните между групите с ПСП и ДТЛ (p=0,345, ПСП vs ДТЛ: 2,22 vs 1,33), но резултатите на всяка от тези две групи са значимо по-ниски от тези на пациентите с МСА (p=0,005, МСА vs ПСП: 4,92 vs 2,22), (p=0,000, МСА vs ДТЛ: 4,92 vs 1,33) (фигура 11).

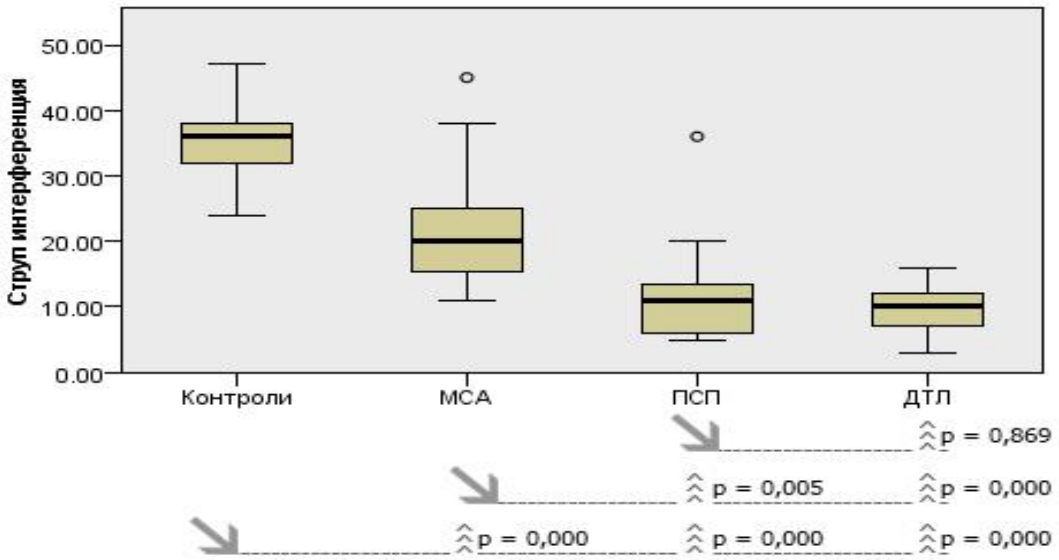


Фигура 11. Сравнителен анализ на резултатите от MCST – брой категории при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

При сравняване на данните от теста Струп- думи, Струп-цветове, Струп-интерференция с теста one way ANOVA се доказа статистически значима разлика между четирите групи (p=0,000). Беше отчетен намален брой прочетени думи за 45 сек при пациентите с МСА (p=0,000; 62,18 vs 81,92), ПСП (p=0,000; 56,00 vs 81,92) и ДТЛ (p=0,000; 53,50 vs 81,92) в сравнение с контролите. Не се установи статистически значима разлика в резултатите на пациентите с МСА, ПСП и ДТЛ (p>0,05).

Беше установена статистически значима разлика в броя прочетени цветове за 45 секунди при сравнение на резултатите на четирите групи (One-Way ANOVA, p= 0,000). Отчете се намален брой прочетени цветове за 45 сек при всички групи пациенти в сравнение с контролите -МСА (p=0,000; МСА vs контроли: 47,87 vs 63,50), ПСП (p=0,000; ПСП vs контроли: 38,36 vs 63,50) и ДТЛ (p=0,000; ДТЛ vs контроли: 30,42 vs 63,50). Нарушенията при групите ПСП и ДТЛ са съпоставими по тежест (p=0,080; ПСП vs ДТЛ: 38,36 vs 30,48) и са значително по-изразени в сравнение с тези при МСА(p=0,020; ПСП vs МСА: 38,36 vs 47,87) (p=0,000; ДТЛ vs МСА: 30,42 vs 47,87). Сравнението на данните от теста Струп- интерференция показа нарушение в инхибицията при пациентите с МСА (p=0,000; МСА vs контроли: 22,50 vs 36,00), ПСП (p=0,000; ПСП vs контроли: 12,18 vs 36,00) и ДТЛ (p=0,000; ДТЛ vs контроли: 9,85 vs 36,00) в сравнение с контролите. Отчита се статистически значима разлика между

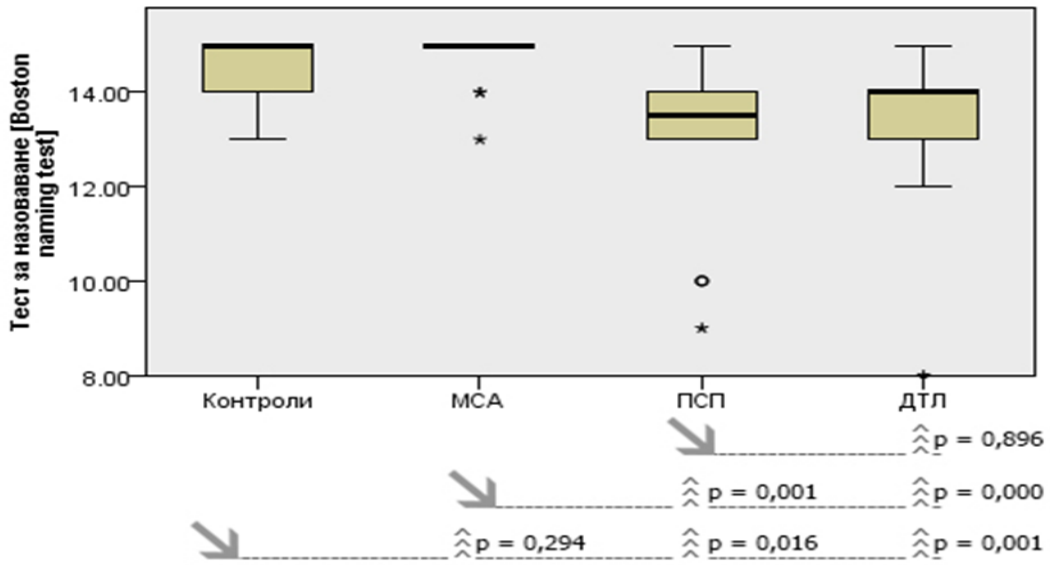
групите на МСА и ПСП (p=0,005, МСА vs ПСП: 22,50 vs 12,18) и МСА и ДТЛ (p=0,000, МСА vs ДТЛ: 22,50 vs 9,85), докато нарушенията при пациентите с ПСП и ДТЛ са съпоставими по тежест (p=0,869, ПСП vs ДТЛ: 12,18 vs 9,85) (фигура 12).



Фигура 12. Сравнителен анализ на резултатите от теста Струп - интерференция при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

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

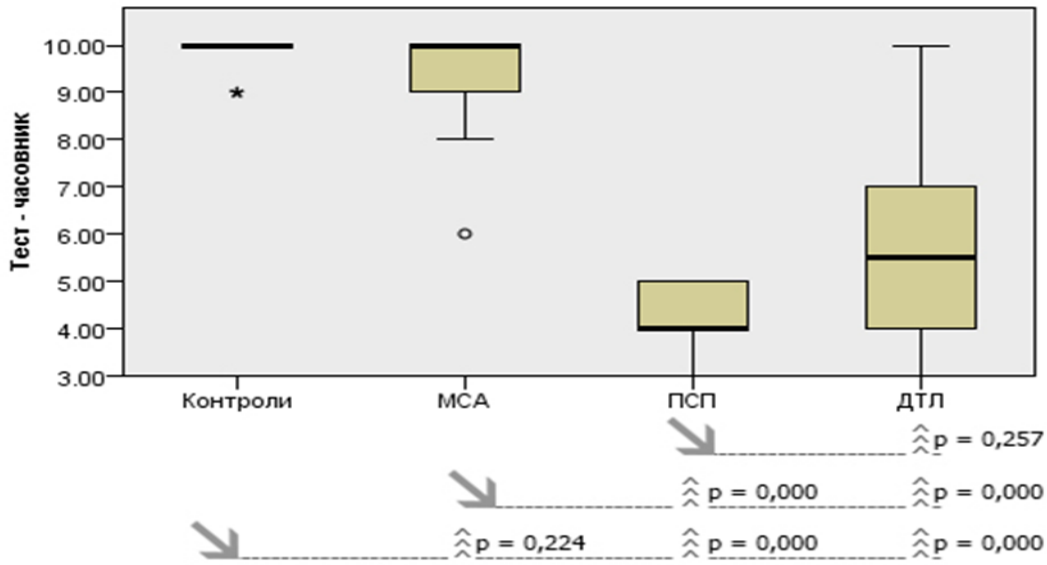
При сравняване на постиженията на четирите групи на теста за назоваване (BNT), се доказа статистически значима разлика между тях (p=0,000). Последващите две по две сравнения отчетоха липса на значима разлика между МСА и контролите (p=0,294, МСА vs контроли: 14,75 vs 14,50), както и между ПСП и ДТЛ (p=0,896,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



Фигура 13. Сравнителен анализ на резултатите от теста за назоваване при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

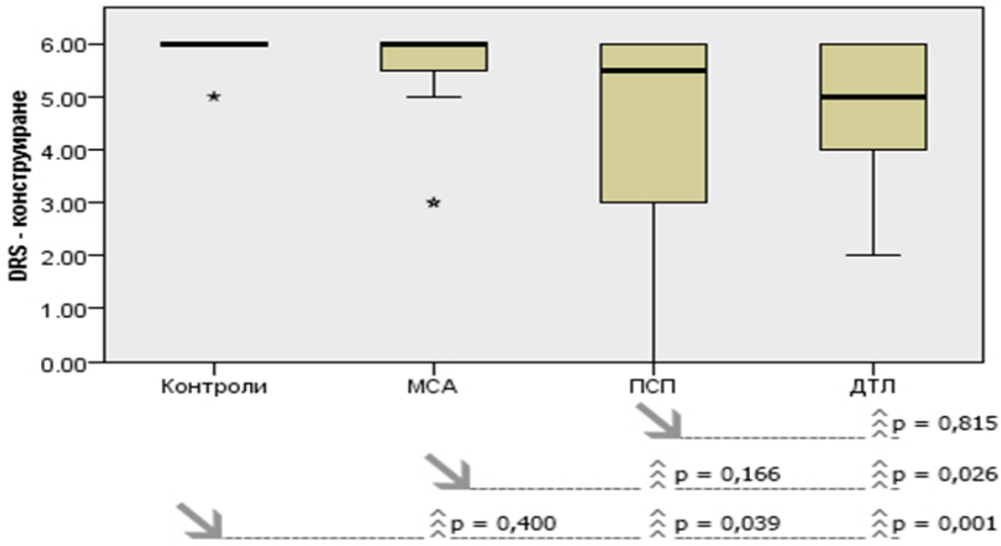
4.4.6 Сравнителен анализ на конструктивните и зрително-пространствени функции при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

Анализът на резултатите от теста „часовник“ показа наличие на статистически значима разлика между групите (Крускал-Уолис, p=0,000). Сравнението с контролната група отчете нарушение при пациентите с ПСП (p=0,000, ПСП vs контроли: 4,20 vs 9,37) и ДТЛ (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 5,55 vs 9,37), като разликите между тях не са статистически значими (p=0,257, ПСП vs ДТЛ: 4,20 vs 5,55). Резултатите на пациентите с МСА са сравними с тези на контролите (p=0,224, МСА vs контроли: 9,25 vs 9,37) (фигура 14).



Фигура 14. Сравнителен анализ на резултатите от теста-часовник при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

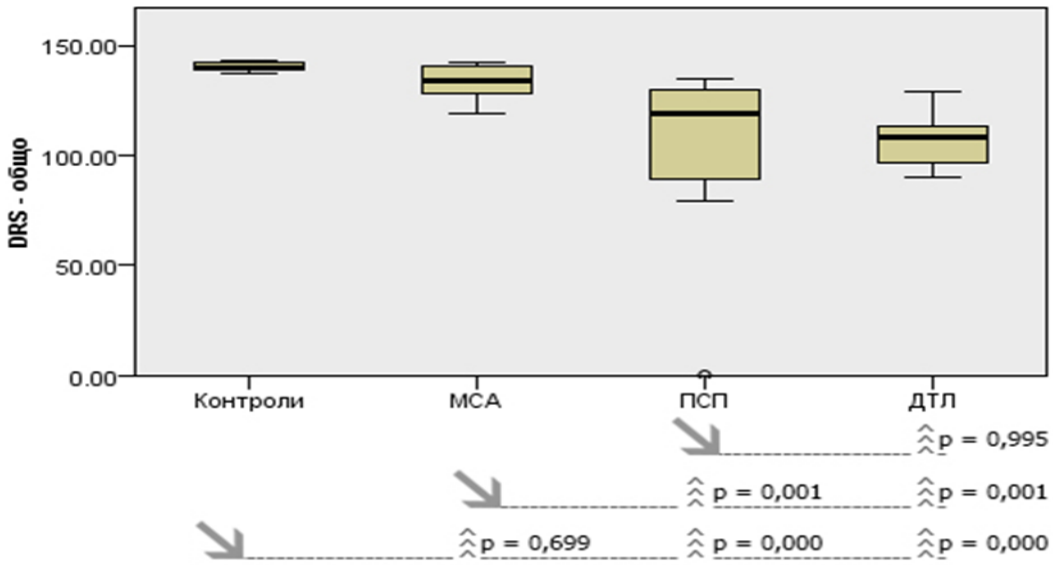
Налице е и статистически значима разлика между четирите групи по отношение на субтеста за конструиране на DRS (p=0,001). Не се установи отклонение от нормата при пациентите с МСА (p=0,400, МСА vs контроли: 5,50 vs 5,92), за разлика от пациентите с ПСП (p=0,039, ПСП vs контроли: 4,28 vs 5,92) и ДТЛ (p=0,001, ДТЛ vs контроли: 4,57 vs 5,92), при които установените нарушения са съпоставими по тежест (p=0,815, ПСП vs ДТЛ: 4,28 vs 4,57) (фигура 15).



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

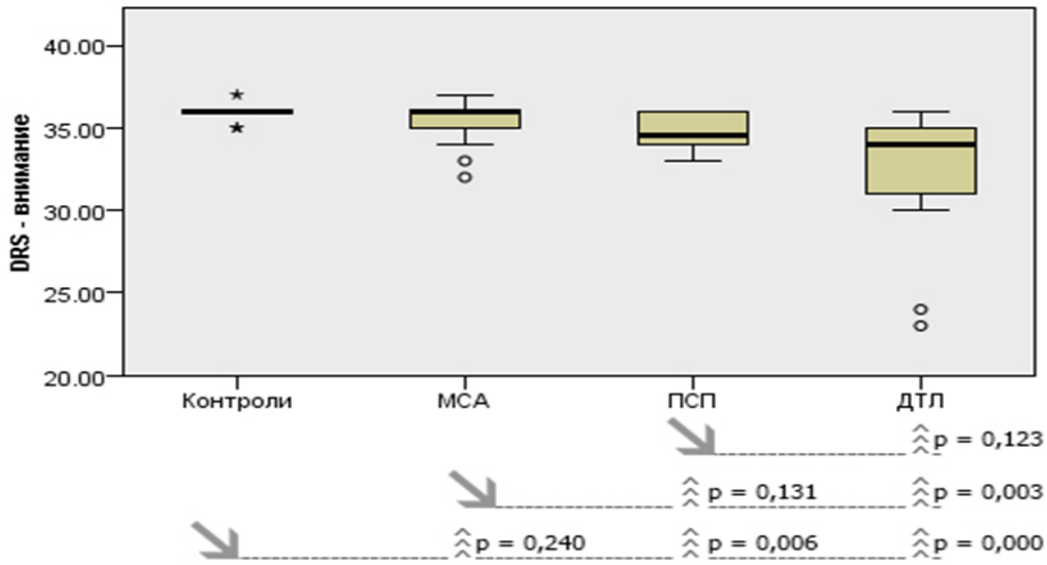
4.4.7 Сравнителен анализ на профила на когнитивните нарушения, оценен с DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група

При сравняване на данните общия резултат на теста DRS с ANOVA се доказа статистически значима разлика между четирите групи (p=0,000). Резултите на групите с ПСП и ДТЛ са статистически значимо по-ниски от тези на пациентите с МСА (p=0,001, ПСП vs МСА: 105,06 vs 133,00) (p=0,001, ДТЛ vs МСА: 106,63 vs 133,00), които пък от своя страна са съпоставими с тези на контролите(p=0,699, МСА vs контроли: 133,00 vs 140,35). Не се установява статистически значима разлика в степента на нарушенията между групите на ПСП и ДТЛ (p=0,995, ПСП vs ДТЛ: 105,06 vs 106,63) (фигура 16).



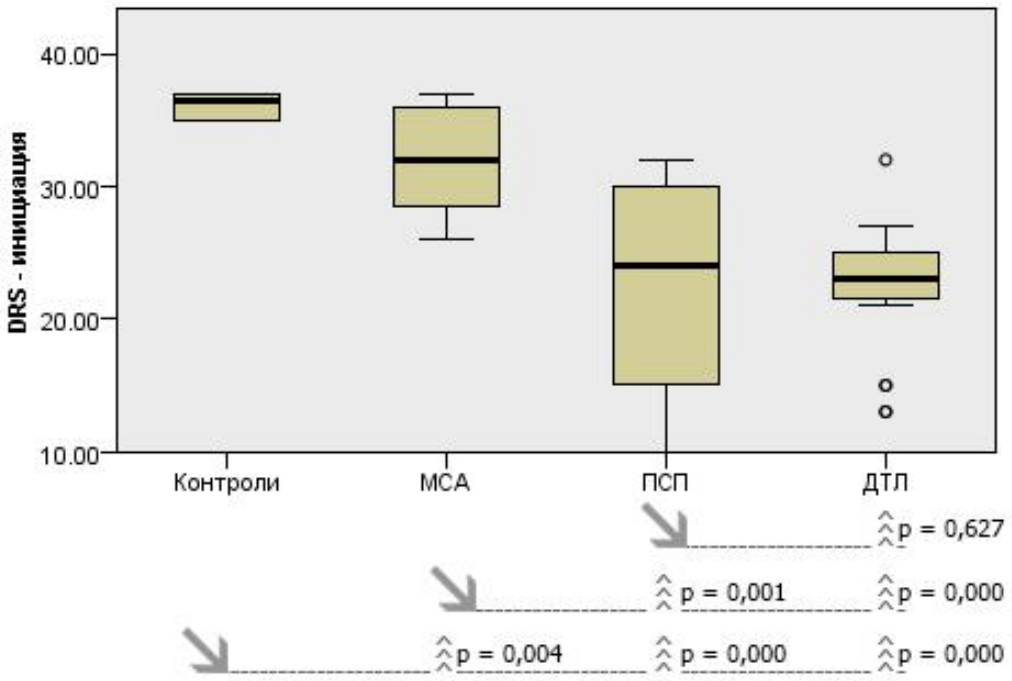
Фигура 16. Сравнителен анализ на общия резултат от теста DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

При сравняване на данните на четирите групи по отношение на субтеста за внимание се доказа статистически значима разлика между тях (Крускал-Уолис, p=0,000). Сравнението с контролната група установи нарушение на вниманието при пациентите с ПСП (p=0,006, ПСП vs контроли: 34,50 vs 35,93) и ДТЛ (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 32,52 vs 35,93), но не и при пациентите с МСА (p=0,240, МСА vs контроли: 35,31 vs 35,92). Не се наблюдава статистически значима разлика в резултатите на пациентите с ПСП и ДТЛ (p=0,123, ПСП vs ДТЛ: 34,50 vs 32,50) и тези с МСА и ПСП (p=0,131, МСА vs ПСП: 35,31 vs 34,50) (фигура 17).



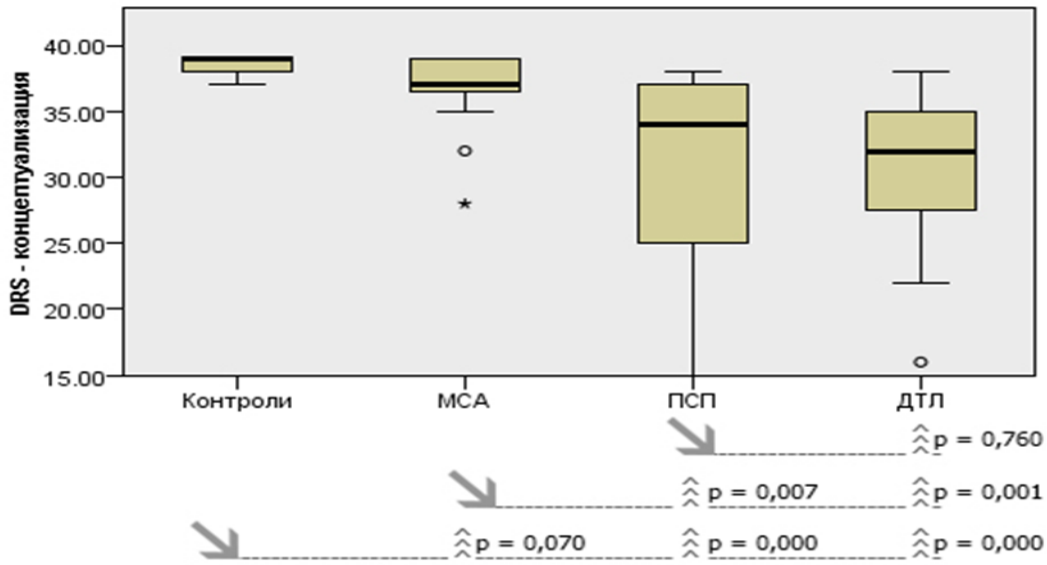
Фигура 17. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста внимание на DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

При междугруповия анализ на резултатите от субтеста за инициация на DRS се отчоха значително по ниски-постижения при трите групи пациенти в сравнение с контролите, съответно (p=0,004, МСА vs контроли: 31,93 vs 36,12) (p=0,000, ПСП vs контроли: 22,85 vs 36,12), (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 22,21 vs 36,12). Нарушенията в инициацията при групите с ПСП и ДТЛ бяха степенно съпоставими помежду си (p=0,627, ПСП vs ДТЛ: 22,85 vs 22,21), но значимо по- изразени в сравнение с нарушенията, установени в групата с МСА(p=0,001, ПСП vs МСА: 22,85 vs 31,93) (p=0,001, ДТЛ vs МСА: 22,21 vs 31,93) (фигура 18).



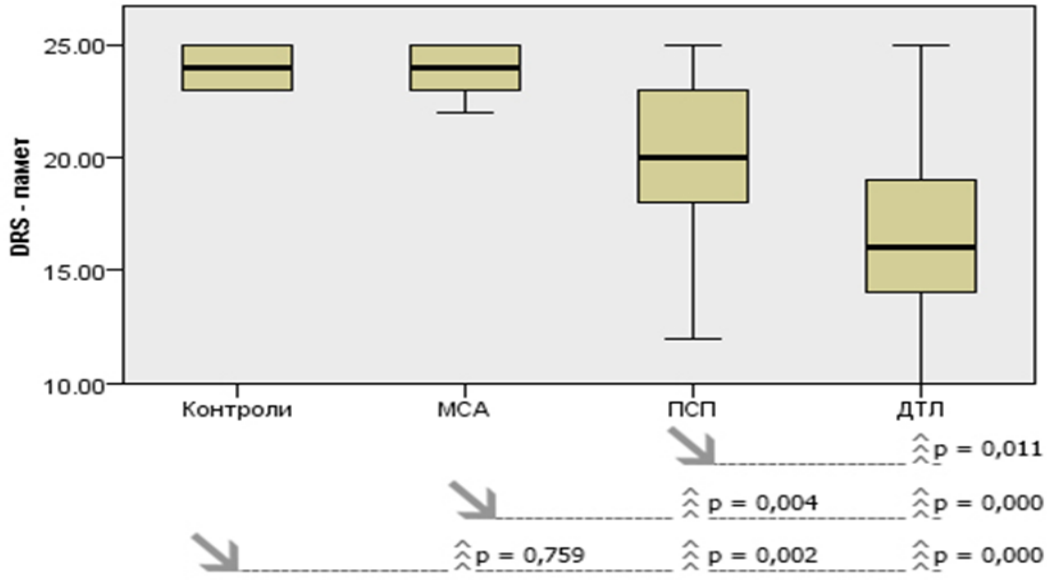
Фигура 18. Сравнителен анализ на резултатите от субтеста инициация на DRS при пациентите с МСА, ПСП, ДТЛ и контролната група.

Сравнението на данните между четирите групи по отношение на субтеста за концептуализация на DRS установи статистически значима разлика между тях (Крускал-Уолис, p=0,000). Последващите две по две сравнения с теста на Ман-Уитни отчетоха липса на значима разлика между МСА и контролите (p=0,070, МСА vs контроли: 36,68 vs 38,42) и между ПСП и ДТЛ (p=0,760, ПСП vs ДТЛ: 31,00 vs 30,78). При сравнение както с контролите, така и с групата на МСА, пациентите с ПСП и ДТЛ демонстрираха статистически значимо по-ниски резултати (p<0,05) (фигура 19).



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

Анализът на данните от субтеста за памет на DRS показа наличие на статистически значима разлика между четирите групи (Крускал-Уолис, p=0,000). Последващите междугрупови сравнения с теста на Ман-Уитни отчетоха наличие на паметови нарушения при пациентите с ПСП и ДТЛ в сравнение с контролите (p=0,002, ПСП vs контроли: 19,92 vs 23,85), (p=0,000, ДТЛ vs контроли: 16,53 vs 23,85), но не и при тези с МСА (p=0,759, МСА vs контроли: 23,56 vs 23,85). Паметовите нарушения при ДТЛ са по-силно изразени отколкото тези при ПСП (p=0,011, ПСП vs ДТЛ: 19,92 vs 16,53). Отчита се статистически значима разлика между групите с МСА и ПСП (p=0,004, МСА vs ПСП: 23,56 vs 19,92) и тези на МСА и ДТЛ (p=0,000, МСА vs ДТЛ: 23,56 vs 16,53) (фигура 20).



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

4.4.8 Обсъждане

По отношение на общия когнитивен статус най-тежки нарушения се установяват при ДТЛ, където деменцията е задължителен симптом, следвани от ПСП при която дисекзекутивният синдром може да е изразен до степен на деменция, и МСА при която деменцията е изключващ диагнозата симптом. Това най-вероятно е отражение на рапространението на патологичния субстрат- докато при МСА и ПСП са засегнати основно подкорови структури, при ДТЛ е налице и дифузна корова атрофия. Оценката на общия когнитивен статус със скалата DRS и приложението на cut-off скор позволява разграничаването на дементни от недементни пациенти. В настоящето проучване при използването на широкоразпространения cut off скор от 123т, най-общо групите с ПСП и ДТЛ функционират в диапазона на дементен синдром за разлика от групата с МСА. Същото важи и при прилагане на често използвания cut-off скор от 24т на теста MMSE. По отношение на засягането на отделните когнитивни сфери трябва да отбележим, че се наблюдава добра корелация между резултатите на отделните подскали на DRS с нарушения в по-подробни тестове тяхното изследване, т.е. тестът DRS представлява добро отражение на когнитивния профил при изследваните 3 групи и би могла да се използва за тяхното диференциране. Докато пациентите с МСА демонстрират единствено нарушение в подскалата за оценка на екзекутивни функции-

DRS инициация, групите с ПСП и ДТЛ показват съпоставими по тежест нарушения в 4 от петте подскали, като се различават единствено по тежестта на нарушенията в подскалата за памет, където болните с ДТЛ имат по-изразен дефицит. Тези резултати са в потвърждение на литературните данни и се считат като отражение на по-изразената хипокампална атрофия при ДТЛ в сравнение с ПСП, която от своя страна добре корелира с подскалата за памет на DRS [Aarsland и съавт., 2003; Cordato и съавт., 2000; Fama и съавт., 1997]. В такъв случай липсата на значими нарушения на тази подскала при МСА би трябвало да определя и липса на паметов дефицит от амнестичен тип при това заболяване. Това се потвърждава от теста за изследване на епизодична памет FCSRT, където пациентите с МСА демонстрират единствено дефицит в извличането на информация, който се преодолява напълно с приомите на семантично подпомагане и разпознаване. От друга страна наличието на по-изразени нарушения в подскалата за памет на DRS при пациентите с ПСП и ДТЛ предполага и наличие на нарушения от амнестичен тип при тези заболявания. Въпреки че при използването на FCSRT при двете заболявания се установяват основно нарушения, вторични на съпътстващ дисекзекутивен синдром, се наблюдават и някои амнестични белези. Така например въпреки отличното семантично подпомагане, при ПСП се регистрира и леко изразено нарушение в разпознаването, както и наличие на интрузии. При ДТЛ семантичното подпомагане е по-малко ефективно и са налице повече интрузии при самостоятелното припомняне в сравнение с ПСП. Очакваме тенденцията към добавяне на амнестичен тип нарушения при ДТЛ да се засили в случай на изследване на пациенти с добавена патология по типа на БА. В обобщение може да се каже, че при трите заболявания основният паметов дефицит е вторичен с известно добавяне на леки амнестични нарушения при ПСП и особено ДТЛ със съпътстваща Алцхаймеров тип патология като отражение на по-изразено хипокампално засягане.

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

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

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

Абсолютно същата констелация е вярна и за нарушенията в назоваването.

В обобщение профилът на когнитивните нарушения при МСА се характеризира със съхранен общ когнитивен статус и леки нарушения в екзекутивните функции, водещи до дискретен вторичен паметов дефицит. Липсват зрително- пространствени и езикови нарушения. По изразени когнитивни нарушения биха могли да настъпят късно в хода на заболяването. При пациентите с ПСП от друга страна когнитивните нарушения са ранни като често се установява функциониране в диапазона на лек дементен синдром. Това се дължи основно на наличието на тежък дисекзекутивен синдром с изразени нарушения във формирането на концепции и решаването на задачи, подчертаната тенденция към персеверации. Паметовият дефицит при ПСП е основно вторичен на екзекутивните нарушения, въпреки наличието на някои амнестични белези. Налице са и леки нарушения в зрително-пространствените функции и назоваването. Характерна е изразена брадипсихия и често апатия. Когнитивните нарушения при ДТЛ са задължително изявени до степен на деменция. Характерни са изразени флуктуации на вниманието, което може да доведе до непостоянни резултати на невропсихологичните тестове при повторно приложение. Профилът на когнитивни нарушения се характеризира с тежък дисекзекутивен синдром, флуктуации на вниаманието, ранни нарушения в зрително-пространствените

способности, дължащи се на на засягане на задните корови отдели- темпоро-париетo-окципитално. Паметовите нарушения са предимно вторични при чистата форма, като наслагването на Алцхаймеров тип патология определя и по-голяма застъпеност на амнестични белези. Не са изключени и други прояви на корово засягане като афазия и апраксия. Зрителните халюцинации са основен и характерен симптом.

4.5 Когнитивни нарушения при клиничен случай на кортикобазален синдром

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

4.5.1. Клиничен случай на кортикобазален синдром

Жена (К.Д.) на 66 години, със средно образование. Оплаквания с неусетно начало и прогресиращ характер с около 2 годишна давност. Първоначално започнала да не може да контролира лявата си ръка, която „станала безучастна“, спряла да се облича сама, защото „лявата ръка пречи.“ Забавили се движенията и походката. По същото време се появили и поведенчески нарушения- апатия, безинициативност,

безкритичност, конфликтност, хиперфагия. Близките споделят за появата на паметови нарушения със затруднения при изпълнението на ежедневни дейности с давност 1 година. По отношение на придружаващите заболявания, пациентката съобщава за артериална хипертония с добър медикаментозен контрол. Фамилно обременена е с леля с деменция. Пациентката е на терапия с мемантин, ципралекс и антихипертензива. Соматичният статус е без особености с изключение на наличен лек обезитет. От неврологичния статус се установява наличие на асиметричен екстрапирамиден синдром - умерено ригидно повишен мускулен тонус вляво, брадикинезия, статичен и постурален тремор (Л>Д), ограничени физиологични синкинезии (Л>Д), тенденция за дистонична поза на лява ръка. Налице е феномен на чуждия крайник в лява ръка, псевдобулбарен синдром с положителни аксиални феномени и лек дементен синдром (MMSE=24) със съпътстващи психиатрични нарушения. Резултатите от проведените параклинични изследвания са нормални, включително TSH, вит. B12 и фолат, серумни изследвания за HIV и сифилис са отрицателни. Проведената МРТ на главен мозък е с данни за асиметрична корова атрофия предимно фронтопариетално вдясно. Налице е и умерена вътрешна хидроцефалия от неоклузивен тип с асиметрична дилатация на десен латерален вентрикул. Психиатричната консултация обективизира наличието на тревожно- депресивен синдром. От проведеното ЕЕГ се установява забавена за възрастта основна активност (6-7 Hz), без епилептиформени прояви. Доплеровата сонография на екстра- и интракраниални съдове не установява хемодинамично значими стенози.

Когнитивните функции при пациентката бяха изследвани с познатата батерия от невропсихологични тестове, като в допълнение се включиха тестове за изследване на праксис (проби за мануален праксис- за позиция на пръстите и дланите в пространството, проби за превключване, проби за идеомоторен и конструктивен праксис). Общият когнитивен статус е в диапазона на лек дементен синдром - MMSE=24/30, при нарушени ежедневни дейности. Това съответства на общия резултат на теста DRS е 106/144, като бяха отчетени нарушения във всички подскали (внимание - 28/37, инициация – 26/37, конструиране – 1/6, концептуализация – 31/39, памет – 19/25). При използването на FCSRT се отчита наличие на вторичен паметов дефицит с нарушение предимно в самостоятелното непосредствено и отдалечено припомняне при много добро семантично подпомагане и разпознаване (свободно припомняне – 14/48, общо припомняне – 42/48, отдалечено свободно припомняне – 5/16, отдалечено общо припомняне – 14/16, разпознаване – 15/16). Работната памет и

вниманието също бяха нарушени, като пациентката успя да повтори последователност от 4 цифри в прав ред и само 2 в обратен ред. Налице е дисекзекутивна симптоматика с бедна вербална флуентност с по-изразен дефицит при фонемното генериране и прояви на персеверативни отговори в хода на изследването (брой назовани животни за 1 минута – 12, брой думи с буква „м“ за минута - 5). Нарушеният инхибиторен контрол се обективизира и при използването на теста на Струп, като пациентката не постигна нито един правилен отговор на Струп интерференция. При теста MCST, пациентката също демострира сериозен дефицит в концептуализацията и способността за решаване на задачи. При теста TMT-A болната успя да изгради правилна концепция за свързването на числата, но не можа да го изпълни поради наличен синдром на зрително левостранно игнориране. На BNT теста болната назова 10/15 думи, като трябва да се уточни, че не разпозна 4 от 5те неназовани картини, което би могло да се обясни с нарушеното зрително-пространствено възприятие. Не се установяват нарушения в генерирането на спонтанна реч, разбирането и повтарянето. При праксисните проби болната демонстрира изразена конструктивна и мануална апраксия, както и апраксия на обличането. По-засегнато беше копирането на безсмислени жестове отколкото на смислени такива. По отношение на зрително-пространствените способности и конструктивния праксис се отчита изразен дефицит, който при болната би могъл да се дължи на съчетанието на нарушения в зрителното възприятие и апраксия. (DRS конструиране- 1/6, тест часовник 5/10).

4.5.2 Обсъждане

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

крайник, каквато констелация се наблюдава и в описания от нас случай. Предимното засягане на доминантната хемисфера води до съчетание на езикови нарушения, най-често по типа на първична прогресивна афазия с апраксия и ригидност на десен крайник. Данните за честотата, видът и тежестта на когнитивните нарушения при КБД са силно вариабилни. В когнитивен аспект и в зависимост от стадия, КБД би могла да се изяви в спектъра от лек дисекзекутивен синдром до рагърнат дементен синдром. Най-чести при КБД са когнитивните нарушения по типа на прогресивна афазия, фронтотемпорална деменция, прогресивна париетална атрофия, което корелира с по-изразената атрофия на фронтопариеталните отдели [Bak и съавт., 2008]. Относително съхранените хипокампи при КБС обуславят липсата на същински паметов дефицит. Евентуални паметови оплаквания от страна на пациентите се свързват с нарушени стратегии за извличане на информация, което се дължи на екзекутивна дисфункция. Дисекзекутивният синдром при КБС се свързва със засягане на дорзолатералната префронтална кора и нейните аферентни/еферентни връзки. Паметовите и екзекутивните нарушения не могат да спомогнат за разграничаването на КБС от други заболявания, протичащи със засягане на базалните ганглии. Малко по-специфично за КБД са когнитивните нарушения, които се смята, че се дължат на париетална дисфункция- изразени нарушения в зрително-пространствените способности понякога до степен на изява на синдрома на Балинт, както и честите прояви на акалкулия при тези пациенти. Интересно е да се отбележи, че при КБД с клинична изява на ФТД – заболяване, при което зрително-пространствените способности са относително съхранени, всъщност се установяват прояви на зрително-пространствени нарушения, който факт би могъл да помогне в ДД план между двете заболявания [Soliveri и съавт., 1999; Mathuranath и съавт., 2000]. От друга страна наличието на изразени зрително-пространствени нарушения на фона на дементен синдром при КБС определя нуждата от диференциране с ДТЛ. Тук основна роля играе наличието на зрителни халюцинации, които са характерни при ДТЛ и не са докладвани при КБД [Litvan и съавт., 1998]. В случай на клинична изява на нефлуентна прогресивна афазия диференцирането между КБД и първична прогресивна афазия на практика е невъзможно, тъй като КБД може да се изяви като ППА [Graham и съавт., 2003b]. Наличието на апраксия и феномена на чуждия крайник са едни от отличителните симптоми при КБД, които се свързват с фронто-париетална увреда. Апраксията е най-често идеомоторна и конструктивна. По-тежки нарушения се отчитат при имитация на безсмислени жестове в сравнение със смислени такива. Обикновено е асиметрична и

най-често обхваща горен крайник. По-рядко се наблюдава оробукална апраксия, която в тежките случая може да се изяви с анатрия.

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

5. Изводи

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

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

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

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

5. Тежестта на когнитивния дефицит при КБС е силно вариабилна. Съчетанието от белези на асиметрично, латерализирано подкорово и корово засягане е типично.

Когнитивните нарушения включват сравнително характерните апраксия, феномен на чуждия крайник, изразени зрително-пространствени нарушения (при предимно засягане на дясна хемисфера до степен на левостранно игнориране), езикови нарушения (при предоминантно засягане на лявата хемисфера), фронтален дизекзекутивен синдром.

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

6. Приноси

Теоретични приноси

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

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

Методични приноси

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

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

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

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

Благодарности

Авторът на този труд би искал да благодари на своя научен ръководител и на лекарите в клиниката по Неврология към УМБАЛ „Александровска“ за оказаната подкрепа при осъществяването на това проучване.

Списък с публикациите свързани с дисертационния труд:

- **Скелина С**, Мехрабиан Ш, Райчева М, Павлова Р, Пенев Л, Трайков Л. Когнитивни и невропсихиатрични нарушения и МРТ находка при два клинични случая на остра интоксикация с въглероден оксид. *Неврология и психиатрия.* 2013; 3:10-13
- **Скелина С,** Павлова Р, Петрова М, Райчева М, Трайков Л. Невропсихологичен профил и тежест на когнитивните нарушения при атипичните паркинсонови синдроми. *Българска неврология.* 2015; 16(2):133-138
- **Скелина С,** Павлова Р, Петрова М, Мехрабиан Ш, Григорова О, Трайков Л. Проучване на профила на когнитивни нарушения при пациенти с прогресивна супрануклеярна офталмопареза. *Българска неврология.* 2015; 16(2):138- 142
- Павлова Р, Мехрабиан Ш, **Скелина С,** Желев Я, Михова К, Кънева Р, Митев В, Йорданова А, Трайков Л. Характеристика на дегенеративния паркинсонов синдром в зависимост от Аполипопротеин Е генотипа. *Неврология и психиатрия.* 2014; 4:30-33
- Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, **Skelina S**, Mihova K, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. Cognitive, neuropsychiatric and motor features associated with apolipoprotein E e4 allele in a sample of bulgarian patients with late-onset Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014; 29(7):614-9 **[Impact factor: 1.627]**

Научни съобщения: 7

Устни презентации:

- **Skelina S,** Pavlova R, Petrova M, Grigorova O, Raycheva M, Traykov L. Mild cognitive impairment in patients with multiple system atrophy. 22nd European Neurological Society Meeting, 9-12 June 2012, Prague, Czech Republic.
- **Skelina S**, Pavlova R, Petrova M, Mehrabian S, Traykov L. Cognitive functions in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. 1st Congress of the European Academy of Neurology, 20-23 June 2015, Berlin, Germany.

Постери:

- **Скелина С,** Павлова Р, Петрова М, Мехрабиан Ш, Райчева М, Трайков Л. (2014) Диференциране на профилите на когнитивни нарушения при пациенти с атипични паркинсонови синдроми с помощта на Mattis Dementia Rating Scale-2. Национална конференция по неврология с международно участие 12-15 юни 2014, Златни пясъци
- Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, **Skelina S**, Mihova K, Jordanova A, Mitev V, Traykov L Non-motor features associated with APOE epsilon4 allele in a sample of Bulgarian patients with late-onset Parkinson`s disease. XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, 8-11 December 2013, Jeneva, Switzerland
- Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, **Skelina S**, Mihova K, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. Motor symptoms associated with APOE epsilon4 allele in a sample of Bulgarian patients with late-onset Parkinson`s disease. XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, 8-11 December 2013, Jeneva, Switzerland
- Pavlova R, Mihova K, Mehrabian S, Petrova M, **Skelina S**, Kaneva R, Mitev V, Traykov L Novel LRRK2 mutation in a patient with Parkinson`s disease-dementia: a case report. Joint Congress of European Neurology 31-3 June, 2014 Istanbul, Turkey
- Pavlova R, Mihova K, Mehrabian S, Petrova M, **Skelina S**, Kaneva R, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. LRRK2 mutation IVS31+3A>G in a patient with Multysistem atrophy: a case report. Congress of European Neurology 31-3 June, 2014 Istanbul, Turkey

SUMMARY

Atypical parkinsonian syndromes are sporadic neurodegenerative disorders that have features in addition to typical Parkinson's disease symptoms, and those symptoms do not respond to dopamine replacement therapy. Multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP), dementia with Lewy-bodies (DLB) and corticobasal degeneration (CBD) comprise this group. Nearly 15% of parkinsonism can be attributed to atypical parkinsonian syndromes altogether. The differential diagnosis within this group is challenging given the low sensitivity of the current diagnostic criteria, the lack of biomarkers in addition to the variable and overlapping clinical features of these disorders especially in the early stages and misdiagnosis is thus a common practice. However, subtle but specific cognitive deficits can be detected in patients with movement disorders. This is explained by the fact that neuronal pathways connecting the basal ganglia to the cortex project not only to regions involved in control of movement, but also to areas contributing to cognitive functions and emotional processing behavior.

The aim of this study was to determine the neuropsychological profile of patients with MSA, PSP, DLB and CBS.

Materials and methods: The cognitive functions of 55 patients with atypical parkinsonism were assesses by administering a comprehensive battery of neuropsychological tests, evaluating global cognitive functioning, working and verbal episodic memory, attention and executive functions, as well as constructional abilities, visuo-spacial functions and language. The results were compared with those of 20 age- and education- matched healthy subjects.

Results: In regard to global cognitive functioning, patients with MSA showed minimal impairment, while those with DLB were most severely impaired. The global cognitive status of patients with PSP fell inbetween MSA and DLB, while patients with CBS demonstrated highly variable impairment. All patient groups had comparable disease duration.

The cognitive profile of patients with MSA showed mild deficits of executive functions in addition to mild secondary memory impairment. However, visuo-spacial and constructive abilities as well as language were spared. This profile of cognitive impairement can be explained by stiato-frontal deafferentation.

Patients with PSP demonstrated predominantly severe impairment in tasks of executive functions with deficits in conceptualization, problem- solving and inhibitory control. Secondary memory impairment is also characteristic of PSP with deficits in strategies for recall, rather than encoding. In addition, PSP patients have mild visuo-spacial, constructive and language deficits. The cognitive impairement in PSP combines mainly severe subcortical deficits and mild cortical involvement.

Dementia is a symptom, obligatory for the diagnosis of DLB. The neuropsychological profile of DLB includes severe dysexecutive syndrome, fluctuating attention, early and significant visuo-spacial deficits that can be attributed to subcortical as well as cortical involvement of mainly temporo-parieto-occipital regions. With the pure DLB the memory impairment is mainly secondary to significant deficits of executive control, while the combination with Alzheimer disease pathology determines more encoding difficulties.

Our results show that Dementia Rating Scale is a neuropsychological tool that can successfully help in differentiating between MSA, PSP and DLB.