

ЧЕСТОТА НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯТА ЕДНА ГОДИНА СЛЕД ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ

Н. Петрова¹, Ш. Мехрабиан², М. Райчева² и Л. Трайков²

¹Клиника по неврология, МБАЛ – Русе, ²Клиника по неврология, МБАЛ “Александровска”, МУ – София

THE FREQUENCY OF COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA ONE YEAR AFTER ISCHEMIC STROKE IN BULGARIAN PATIENTS

N. Petrova¹, S. Mehrabian², M. Raycheva² and L. Traykov²

¹Clinic of Neurology, MHAT – Ruse, ²Clinic of Neurology, University Hospital “Aleksandrovska” – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Целта е да се определи честотата на деменцията и когнитивните нарушения до една година след първичен исхемичен мозъчен инсулт при български пациенти. Селектирани са 85 хоспитализирани пациенти с първичен остър исхемичен инсулт (средна възраст 65.6 ± 5.6) без предишни когнитивни оплаквания. Пациентите са проследени лонгитудинално на петия ден, първия, шестия и дванадесетия месец с подробна невропсихологична батерия. Проследяването след една година установява, че 15 пациенти (20%) са без когнитивни нарушения (БКН), 30 пациенти (41%) са с леко когнитивно нарушение (ЛКН) и 29 болни (39%) са с деменция. От групата на пациентите с деменция от изходното изследване четирима болни подобряват когнитивния си статус, трима се подобряват до степен ЛКН, един болен – до степен БКН, и останалите остават с деменция. От групата на пациенти с ЛКН на изходното изследване 27 болни остават с ЛКН, 18 болни развиват деменция и 12 пациенти се подобряват до степен БКН. Изходните нарушения в екзекутивните функции/вниманието, паметта и хипокампалната атрофия са асоциирани с развитие на деменция при пациенти, прекарвали исхемичен мозъчен инсулт. Когнитивните нарушения са честа проява след инсулт. Разпознаването на невропсихологичните рискови маркери в ранните фази след инсулта може да служи за по-ефективна превенция на отсрочените когнитивни нарушения и деменция при пациенти с инсулт.</p> <p>деменция след инсулт, исхемичен инсулт, съдово когнитивно нарушение, рискови фактори, невропсихологична оценка</p> <p><i>Д-р Нели Петрова, e-mail: npetrova27@yahoo.com</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>The aim of the study was to determine the relative frequency of first-ever post-stroke dementia and cognitive impairments (one year after onset) in consecutive hospitalized Bulgarian patients. Eighty-five first-ever stroke inpatients (mean age 65.6 ± 5.6) without previous cognitive complaints were prospectively evaluated with a comprehensive neuropsychological battery at 5th day, 1st, 6th and 12th month after the cerebrovascular event. At one-year follow-up, the results revealed that 15 patients (20%) had no cognitive impairment (NCI), 30 patients (41%) had mild cognitive impairment (MCI) and 29 patients (39%) were with dementia. In the dementia patient group, 4 patients improved their cognitive status afterwards – reversion to MCI level was observed in 3 patients and to NCI - in one patient. In the MCI patient group, no further changes occurred in 27 patients, 18 patients went on to develop dementia, and 12 patients reversed to NCI. Baseline impairments in attention/executive functions and memory were associated with development of dementia in post-stroke patients. In conclusion, cognitive decline is common after stroke. Better knowledge of the early neuropsychological markers for delayed post-stroke dementia should increase the effectiveness of preventive strategies in patients with this condition.</p> <p>post-stroke dementia, ischemic stroke, vascular cognitive impairment, risk factors, neuropsychological assessments</p> <p><i>Neli Petrova, M. D., e-mail: npetrova27@yahoo.com</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Съдовата деменция (СД) се счита за втора по честота причина за деменция и през следващите години броят на пациентите, страдащи от СД, непрекъснато ще нараства. Тя има хетерогенни форми и една от основните ѝ причини е когнитивният спад след мозъчен инсулт. Когнитивният спад може да се появи веднага след исхемичен инсулт или дори по-късно, имитирайки картината на първична дегенеративна деменция [1].

След прекаран инсулт около 25% от пациентите имат деменция и развитието на деменция за ≥ 5 години след инсулт остава до 9 пъти по-високо, отколкото съответната по възраст група от популацията. Вероятността от развитие на деменция след инсулта е по-голяма при по-възрастните пациенти. От друга страна, когнитивният спад след мозъчен инсулт не е неизбежен. Едно проучване установява подобрене в когнитивните функции при около 10% от пациентите (средна възраст 70 год.), между 3 и 15 месеца след прекарания мозъчен инсулт [2].

Целта на нашето изследване е проучване на честотата на когнитивните нарушения и деменция при български пациенти до една година след исхемичен инсулт. Друга цел, която си поставяме, е определяне на невропсихологични маркери в острата фаза на инсулта, които се асоциират с развитието на отсрочена деменция при тези пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването е провеждано в Клиниката по неврология на МБАЛ „Русе“. В него са включени 85 последователно хоспитализирани пациенти, отговарящи на включващи критерии и нито един от изключващите критерии, с диагноза първичен остър исхемичен мозъчен инсулт, на възраст 50-80 години, в рамките на 3 дни след дебюта на заболяването. При постъпването е проведена КАТ на глава при всички пациенти. Наличието на придружител, с когото да се проведе интервю, е включващ критерий. В проучването участват и 25 клинично здрави лица, които отговарят по възраст и образователен ценз на пациентите. Изключващи критерии са следните: първичен хеморагичен инсулт; анамнеза за предшествващи мозъчносъдови инциденти; пациенти с оценка на NIHSS скалата > 6 ; персистиращо нарушение в съзнанието; персистираща афазия; анамнеза за когнитивни нарушения преди острия инсулт; други неврологични и системни заболявания, засягащи ЦНС; тежки сетивни нарушения (слепота или глухота); анамнеза за психиатрични заболявания.

Първото изследване на подбраните пациенти е направено на петия ден след острия исхе-

мичен инсулт. На изходното изследване са взети демографски и клинични данни относно рисковите фактори и придружаващите заболявания. Определени са физикален и неврологичен статус, проведени са ЕКГ и ехокардиография. Невропсихологични изследвания, NIHSS скала [3], скала за ежедневни дейности и депресия са проведени на петия ден след инсулта, на първия, шестия и 12-ия месец. Лабораторните изследвания са направени изходно.

Когнитивни и невропсихиатрични изследвания

Подробна невропсихологична батерия, обхващаща основните когнитивни области е прилагана 4 пъти при всички селектиращи пациенти [4] – на изходното изследване, на първия, шестия и дванадесетия месец. Изследвани са следните когнитивни области: общо когнитивно функциониране, вербална епизодична памет, внимание, езекутивни функции, езикови функции и конструктивен праксис. Всички пациенти са оценени и с психиатричната скала за оценка на депресия – Geriatric Depression Scale (GDS). Ежедневните дейности са оценени с функционална скала Instrumental Activities of Daily Living (IADL) чрез интервю с придружителя на пациента. На изходното изследване пациентите са диагностицирани и разделени на 3 групи въз основа на клиничните, невропсихологичните и функционалните изследвания – 1) пациенти без когнитивни нарушения (БКН), 2) пациенти с леко когнитивно нарушение (ЛКН), 3) пациенти с деменция (Дем). Диагнозата ЛКН е поставена съобразно критериите на Winblad и съавт. [5]. Диагнозата деменция е поставена съобразно DSM-IV критерии [6]. Групите на БКН, ЛКН или Дем са определени и в проследяващите визити.

Статистически анализи

Данните са отразени като средно аритметично ($\pm SD$). Статистическите анализи са осъществени чрез statistical package STATISTICA (version 8). За всички тестове стойности на $p < 0.05$ са предвидени като статистически значими.

РЕЗУЛТАТИ

Разпределението на болните по възраст, пол и тежест на когнитивния дефицит е представено на табл. 1. Подбраните пациенти за проучването са 85 болни след прекаран остър исхемичен инсулт, 67 мъже и 18 жени, със средна възраст 65.6 ± 5.6 год. (50-80 год.). Средната стойност на скалата на NIHSS на изходното изследване е 4 ± 0.9 . Захарният диабет е значимо по-чест при пациенти след прекаран инсулт, в сравнение със здравите контроли. Не се установява значима

разлика между двете групи по отношение на артериалната хипертония.

Таблица 1. Характеристики на включените групи болни и здрави контроли

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

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

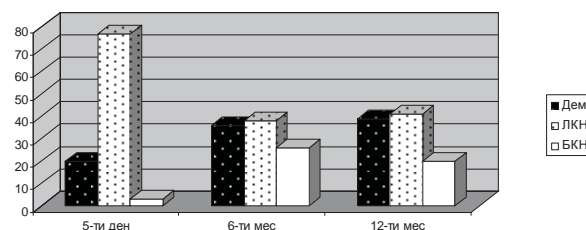
Пациентите са класифицирани на 3 подгрупи на изходното изследване на 5-ия ден от острия инсулт: 2-ма пациенти (3%) са БКН, 57 пациенти (77%) – с ЛКН, и 15 болни (20%) с деменция. След една година проследяващите изследвания установяват, че 15 пациенти (20%) са с БКН, 30 пациенти (41%) са с ЛКН и 29 болни (39%) са с деменция. Единадесет болни не са проследени успешно.

Определените подгрупи са проследени след една година. Отчетено е каква част от пациентите са се подобрили, каква част са развили деменция, кои отговарят на критериите БКН, ЛКН. От групата на пациентите с деменция на изходното изследване, четирима болни подобряват когнитивния си статус, трима се подобряват до степен ЛКН, един болен – до степен БКН, и останалите остават с деменция. От групата на пациенти с ЛКН на изходното изследване 27 болни остават с ЛКН, 18 развиват деменция и 12 пациенти се подобряват до степен БКН (фиг. 1).

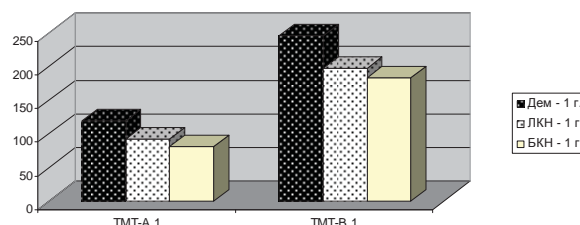
Сравнителен анализ на изходните рискови и невропсихологични маркери за последваща деменция след една година

Ние сравняваме изходните невропсихологични изследвания в трите подгрупи пациенти (БКН, ЛКН, Дем), определени на 12-ия месец. Резултатите показват значими разлики при IST теста ($p < 0.01/p < 0.01$), TMT-A ($p < 0.01/p < 0.001$), TMT-B ($p < 0.001/p < 0.001$), отсрочено припомняне ($p < 0.001/p < 0.001$), разпознаване ($p < 0.001/p < 0.01$), непосредствено припомняне ($p < 0.001/p < 0.01$), паметова субскала на MMSE ($p < 0.01/p <$

0.01) и MMSE ($p < 0.001/p < 0.01$) между пациентите с деменция и тези от другите групи (ЛКН/БКН) след една година проследяване (фиг. 2, фиг. 3). Анализът не установява значими разлики между определените групи в края на първата година след инсульта по отношение на резултатите от тестовите, касаещи назоваването, праксиса и конструктивните способности от първото изследване на петия ден.

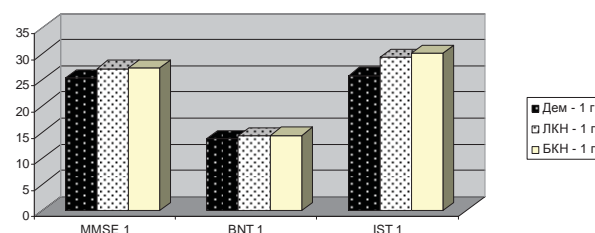


Фиг. 1. Проследяване на когнитивния статус на пациентите, разделени в подгрупи за една година



TMT-A 1 – Trial Making Test-A, изходно изследване; TMT-B 1 – Trial Making Test-B, изходно изследване

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



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

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

ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване има за цел да определи честотата на когнитивните нарушения сред български пациенти, прекарвали остър исхемичен мозъчен инсулт, в продължение на една година, както и да определи невропсихологични маркери в острата фаза на инсульта, които са свързани с развитие на деменчен синдром след една година. Честотата на деменция и когнитивни на-

рушения след мозъчен инсулт варира между различни проучвания. Резултатите от това проучване показват, че до 20% от пациентите проявяват деменция в острата фаза на инсулта и при 39% от болните се установява деменция една година след острия инцидент. Madureira и съавт. [7] намират, че 6% от пациентите 3 месеца след остър инсулт развиват деменция. Ballard и съавт. [2] съобщават, че 9% от пациентите една година след остър инсулт развиват деменция. Друго проучване [8] показва, че честотата на деменция 3 месеца след инсулт достига 21%. В група от хоспитализирани пациенти се установява деменция при 26% (66/251) 3 месеца след инсулт [9]. Jonkman и съавтори [10] откриват при 35-37% от пациентите когнитивни нарушения 3 месеца след инсулт. При проучвания, базирани върху общности, честотата на деменция след инсулт е около 30% и честотата на новопоявила се деменция от 7% на първата година се увеличава до 48% след 25 год. [11]. Нашите данни за честота на деменция след мозъчен инсулт са в рамките на съобщените по-високи стойности. Pohjasvaara и съавт. [12] откриват, че различните критерии за диагностициране на съдова деменция определят различните честоти на проява на деменция след инсулта от съобщените резултати. Veijot и съавт. [13] проследяват 3948 пациенти с първичен инсулт в рамките на 24 години. Поява на деменция през първия месец след прекарания инсулт се установява при 20.4% от пациентите. Те показват, че честотата на деменция при пациенти след лакунарни инсулти е 7 пъти по-висока, отколкото след прекаран хеморагичен инсулт. Тази честота намалява с времето, както и вследствие на приложение на антихипертензивна терапия преди исхемичен инсулт. Разликата в честотата на проява на деменция след мозъчен инсулт между различните проучвания зависи от дизайна на проучването, популацията, критериите за поставяне на диагноза, невроизобразяващите маркери, съдовите рискови фактори, времето на провеждането на невропсихологичните изследвания след прекарания инсулт и от продължителността на проследяването.

Нашите резултати показват, че изходните нарушения в егзекутивните функции/вниманието и паметта са асоциирани с развитие на отсрочена деменция при пациенти, прекарвали исхемичен мозъчен инсулт. Определянето на когнитивните нарушения в най-ранните фази на инсулт може да увеличи възможността за редуциране на когнитивния спад след инсулта или дори да служи за превенция на последващата деменция. Ранната диагноза на специфични когнитивни наруше-

ния, като паметови или егзекутивни нарушения, може да играе и важна роля при анализа на ефекта върху ежедневното функциониране [14, 15].

Много проучвания на когнитивни нарушения след инсулта показват, че използването на скринингови тестове за общо когнитивно функциониране (например MMSE) не са достатъчно чувствителни за установяване на отдалечените когнитивни нарушения след инсулта. Не са също достатъчно проучени профилът на когнитивните нарушенията в острата фаза на инсулта и степента на отсрочено подобрене или влошаване в специфичните когнитивни области [16, 17].

Резултатите от това проучване показват, че когнитивният дефицит в най-ранните фази след инсулта при болни с деменция след една година е доминиран предимно от нарушения в системите на вниманието и егзекутивните функции (изработване на стратегии; вземане на решение; инхибиране на неадекватните за случая, разсейващи решения; както и оценката на обратната връзка за качеството и последователността на извършените операции). Посредством многобройните взаимовръзки на префронталната кора с теленцефални, лимбични и подкоркови структури, тя е включена в селекцията, организацията и мониторирането на двигателни и поведенчески програми. Чрез дългите асоциативни влакна в нея непрекъснато постъпва хетеромодална информация, която се обработва едновременно или последователно в зависимост от променящите се изисквания на средата. Тя съчетава използването на предишния опит, като реорганизира гъвкаво, по нов начин, старата свръхзаучена информация. Тази сложна информационна обработка превръща префронталната кора в основен фактор в процеса на вземане на решение [18, 19]. В допълнение на дисегзекутивния синдром се наблюдава специфичен профил на нарушения във вербалната епизодична памет. Вербалната флуентност също е значимо нарушена в острата фаза на инсулта при пациенти с отсрочена деменция. По отношение на назоваването и праксиса на първата визита, резултатите не показват значими разлики между болните с деменция и тези без когнитивни нарушения една година по-късно.

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

Библиография

1. Ben Assayag, E. et al. Predictors for poststroke outcomes: the Tel Aviv Brain Acute Stroke Cohort (TABASCO) study protocol. – *Int. J. Stroke*, 7, 2012, № 4, 341-347.
2. Ballard, C. et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors > 75 years of age. – *Stroke*, 34, 2003, 2440-2444.
3. Brott, T. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. – *Stroke*, 20, 1989, 864-870.
4. Strauss, E., E. M. S. Sherman et O. Spreen. A compendium of neuropsychological tests. New York, Oxford University Press, 2006.
5. Winblad, B. et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. – *J. Intern. Med.*, 256, 2004, 240-246.
6. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, American Psychiatric Association, 1994.
7. Madureira, S., M. Guerreiro et J. M. Ferro. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. – *Eur. J. Neurol.*, 8, 2001, 621-627.
8. Khedr, E. M. et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. – *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 5, 2009, 103-116.
9. Tatemichi, T. K. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. – *Neurology*, 42, 1992, 1185-1193.
10. Jonkman, E. J., A. W. De Weerd et N. L. Verijens. Quality of life after first ischemic stroke. Long term development and correlation with changes in neurological deficit, mood and cognitive impairment. – *Acta Neurol. Scand.*, 98, 1998, 169-175.
11. Leys, D. et al. Poststroke dementia. – *Lancet Neurol.*, 4, 2005, № 11, 752-729.
12. Pohjasvaara, T. et al. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. – *Stroke*, 31, 2000, 2952-2957.
13. Bédot, Y. et al. Prevalence of early dementia after first-ever stroke: a 24-year population-based study. – *Stroke*, 42, 2011, 607-612.
14. Nys, G. M. S. et al. Cognitive disorders in acute stroke: Prevalence and clinical determinants. – *Cerebrovasc. Dis.*, 23, 2007, 408-416.
15. van der Zwaluw, C. S. et al. Cognitive functioning in the acute phase poststroke: a predictor of discharge destination? – *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 20, 2011, 549-555.
16. Bour, A. et al. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? – *J. Neurol.*, 257, 2010, 630-637.
17. Hurford, R. et al. Domain-specific trends in cognitive impairment after acute ischaemic stroke. – *J. Neurol.*, 260, 2013, 237-241.
18. Трайков, Л. et al. Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. – *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 14, 2002, № 5, 26-32.
19. Трайков, Л. Маркери за ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Дис., С., МУ, 2005.

Постъпила за печат на 12 февруари 2014 г.