



## НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИ ПРОЕКТ

1. **НАСЛОВ НА ПРОЕКТОТ:** ЛОНГИТУДИНАЛНА СТУДИЈА НА КОГНИТИВНОТО И НЕВРОПСИХОЛОШКО ФУНКЦИОНИРАЊЕ КАЈ ХРОНИЧНИ НЕВРОЛОШКИ БОЛЕСТИ ( ЕПИЛЕПСИИ, НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ БОЛЕСТИ, МОЗОЧНИ УДАРИ И МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА)
2. **НАУЧНА ОБЛАСТ:** НЕВРОНАУКА
3. **ПОТЕСНО ПОДРАЧЈЕ:** НЕВРОЛОГИЈА, НЕВРОФИЗИОЛОГИЈА И НЕВРОПСИХОЛОГИЈА
4. **КАТЕДРА-НОСИТЕЛ НА ПРОЕКТОТ:** КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЈА
5. **ДРУГИ КАТЕДРИ УЧЕСНИЦИ ВО ИСТРАЖУВАЊЕТО:**
6. **ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ:** ПРОФ ДР ГОРДАНА КИТЕВА-ТРЕНЧЕВСКА
7. **ТРАЕЊЕ НА ПРОЕКТОТ (ВРЕМЕНСКА РАМКА):** 2018-2020
8. **ФИНАНСИСКА КОНСТРУКЦИЈА (во денари):** 180 000 ДЕН
9. **ЛИЦЕ ЗА КОНТАКТ** Катедра за неврологија, при Клиника за неврологија, Проф д-р Ггордана Китева-Тренчевска 070688138, е-маил [gordana.kiteva.trenchevska@medf.ukim.edu.mk](mailto:gordana.kiteva.trenchevska@medf.ukim.edu.mk),  
[g.kiteva.trencevska@gmail.com](mailto:g.kiteva.trencevska@gmail.com)

## 10. СОДРЖИНА НА ПРОЕКТОТ

- **Вовед**

Невролошките болести на глобално ниво се во пораст и тие се водечка причина за онеспособеност и втора водечка причина за морталитет на популацијата во светот. Во извештајот на Генералното собрание на

Обединетите нации од 2017 год, е наведена целта за превенција и контрола на хроничните болести и редуцирање на товарот за општествата од хроничните болести, меѓу нив и на невролошките болести до 2030 год. Меѓу најчестите причинители за онеспособеност и смрт од невролошките болести се мозочните удари, деменциите, Паркинсоновата болест, епилепсиите, мултиплата склероза и др. Хроничните невролошки болести се големо оптоварување на здравствениот систем во едно општество. Нивниот тек и прогресија може да ја засегаат независноста на пациентот, да доведат до потреба од туѓа грижа и нега од друго лице, влијаат на квалитетот на животот на пациентот и неговата фамилија. Особено често ваков е случајот кога хроничните невролошки болести го засегаат когнитивното невропсихолошко функционирање. Од таму произлегува и потребата за користење на неврофизиолошки и невропсихолошки алатки кои ќе ги дијагностицираат тешкотиите кај овие пациенти во нивното когнитивното невропсихолошко функционирање. И не само тоа, туку ќе се користат овие алатки во следење на тераписки ефекти и во проценка на прогностички изходи од овие хронични невролошки болести.

- **Мотив и цели**

**Мотивот** на ова истражување е да се вклучат методи за невропсихолошка евалуација во следење на текот и исходот врз когнитивното и невропсихолошко функционирање кај пациенти со хронични невролошки болести на централниот нервен систем (ЦНС) кои во својот тек можат да го засегаат когнитивното невропсихолошко функционирање на пациентите и да ја нарушат независноста на пациентите, со потреба од туѓа грижа и нега.

- **Целта** на ова истражување е да сенаправи скрининг на постоење на когнитивни нарушувања во невропсихолошкото функционирање кај пациенти со хронични невролошки болести на централниот нервен систем. Целта на истражувањето да се изврши објективна евалуација на

когнитивните функции кај пациентите со наведените хронични невролошки болести на ЦНС со користење на стандардизирани невропсихолошки тестови за евалуација на когнитивното функционирање кај пациентите со наведените хронични невролошки болести на ЦНС. Целта на оваа студија е да се користи невропсихолошката процена на когнитивното функционирање како независна евалуација за следење на текот на хроничните невролошки болести на ЦНС, и да се одредат факторите кои влијаат на когнитивната дисфункционалност кај хроничните невролошки болести на ЦНС.

- **Материјал и методи**

Студијата е дизајнирана како проспективна, за новодијагностицираните пациенти и ретроспективна за пациентите кои веќе се дијагностицирани, а доаѓаат на контрола за следење на состојбата. Студијата е опсервациона, лонгитудинална, при што резултатите од применетите методи за испитување на експерименталната група ( пациенти со хронични невролошки болести на ЦНС) ќе се споредат со референтните вредности за здрави лица.

**Материјал:** Адултни пациенти со хронични невролошки болести на ЦНС (епилепсии, невродегенеративни болести, мозочни удари, мултипла склероза) кои ќе бидат дијагностицирани според дијагностичките критериуми ( новодијагностицирани) и кои се веќе дијагностицирани и се испитуваат и лекуваат при Универзитетската Клиниката за неврологија, Клинички центар, Медицински факултет Скопје, Универзитет „Св Кирил и Методиј“. Пациентите вклучени во студијата ќе бидат евалуирани со невропсихолошки методи. Студијата се однесува на период од 2018 до 2021 год. Поради пандемијата со САРС-КОВИД-19 инфекцијата, студијата се изведува во лимитирани услови за работа имајќи во обзир дека Универзитетската Клиника за неврологија во текот на 2020 година функционираше како центар за третман на лица заболени од САРС-КОВИД-19 инфекцијата.

## **Методи:**

За невропсихолошка евалуација на когнитивното функционирање кај пациентите со невролошки заболувања ( мозочен удар, невродегенеративни болести- паркинсонизам, деменции, мултипла склероза и епилепсии) се користат стандардизирани прашалници, алатки и скали на процена на невропсихолошкото тестирање и тоа:

1. Mini mental status examination - MMSE
2. Montreal cognitive assesment–MoCA
3. Тест на Addenbrooke,
4. Тест на вербална флуентност,
5. Тест на цртање на часовник,
6. RAVLT-Ray-ов Аудитивен Вербален тест за учење,
7. Rey - Osterriechtтест на комплексна фигура (ROCFT)
8. тестот со коцки од Wechsler-ова скала за интелигенција,
9. Boston naming test,
10. FAB-frontal assessment battery.

Добиените податоци, статистичка анализирани, ќе бидат табеларно и графички прикажани со дескриптивна статистика. Добиените резултати се објективни показатели кои упатуваат на постоење на различни степени на засегање на когнитивните функции, во различни когнитивни домени ( јазични, мемориски, гностички, психосоцијални, емотивни, внимание, ориентација и егзекутивно функционирање). Овие објективни показатели за состојбата на невропсихолошкото, когнитивно функционирање во текот на болеста кај хроничните невролошки болести на ЦНС имаат не само дијагностичко, туку и прогностичко значење. Тие можат да укажуваат на прогресивен тек на болеста, или на состојба на стационарни промени, или на состојба на ремисија на болеста со стабилизација на болеста или подобрување на состојбата. Со студијата се овозможи да се корелираат наодите од невропсихолошкото, когнитивно функционирање со ризик факторите одговорни за тоа

инсуфициентното невропсихолошко, когнитивно функционирање кај овие хронични невролошки болести на ЦНС.

Импликациите што ќе произлезата од студијата е влијаат за :

1. Зголемување на свесноста за засегање на невропсихолошкото когнитивно функционирање кај пациенти со невролошки заболувања кои може да имаат и невролошки дефицити од основната болест, а занемарени невропсихолошки коморбидитети и/или секвели од основната болест
2. Согледување на дополнителниот терет од болеста што го носат со себе промените во невропсихолошкото когнитивно функционирање, додатно на постоечки евентуални невролошки дефицити од основната болест
3. Согледување на потребата од дополнителна истражувачка работа на ова поле
4. Согледување на потребата за додатна едукативна активност за специјалистите и супспецијалистите на ова поле
5. Согледување на потребата за здравствено просветување на ова поле
6. Извлекување на потребни информации од студијата за планирање на додатни интервенции и додатни медицински интердисциплинарни пристапи и додатни медицински сервиси посветени на оваа проблематика
7. Подобрување на медицинската евалуација и третман на невропсихолошкото когнитивно засегање на лицата со овие невролошки болести на ЦНС
8. Намалување на онеспособеноста и товарот од инсуфициентното невропсихолошко когнитивно функционирање на лицата со овие невролошки болести, како за самите нив, за нивните фамилии, за лицата кои се грижат за нив и за целото општество.

# Поглавје 1

## Невропсихолошко, когнитивно нарушување после мозочен удар

### Вовед

Мозочниот удар се дефинира како акутно нарушување на мозочната циркулација, со последично перманентно оштетување на мозочниот паренхим, предизвикано од тромбоза, емболија или крварење.

Според етиопатогенетските механизми, мозочниот удар се дели на исхемичен, кој се јавува во 85 % од случаите, предизвикано од емболија и литромоза; хеморагичен кој настанува при прскање на крвен сад и крвање во мозочното ткиво (во 15% од случаите). Според васкуларната територија која е зафатена, мозочниот удар се дели на мозочен удар во васкуларната територија на *arteria cerebri anterior* (ACA); мозочен удар во васкуларната територија на *arteria cerebri media* (ACM) и мозочен удар во васкуларната територија на *arteria cerebri posterior* (ACP).

Најчесто настанува исхемија во васкуларната територија на ACM, како најголема гранка на внатрешната каротидна артерија (*arteria carotis interna*). ACM исхранува широк територија на мозокот вклучувајќи го: фронталниот, темпоралниот и париеталниот лобус на големиот лобус, како и делови од базалните ганглии и внатрешната капсула, каде се наоѓаат мозочните патишта. Оклузија на главното стебло на артеријата доведува до масивен мозочен удар и често е причина за смртност. Оклузијата на помали гранки на ACM предизвикуваат мозочни удари со помали невролошки испади.

Бројни ризик фактори можат да предизвикаат мозочен удар: немодифицирачки ризик фактори, како што се возраст, пол, етникум, генетика; и немодифицирачки ризик фактори, како што се кардиоваскуларни болести, дијабет, хиперлипидемија, пушење цигари и злоупотреба на алкохол (1,2)

Клинички, мозочниот удар може да се дијагностицира преку појавата на типични симптоми и знаци. Во анамнезата е битно да се дозна почетокот и текот на болеста, следен со физикален и невролошки преглед на пациентот. Невролошката экзаминација се изведува со употребата на National Institution of Health Stroke Scale (NIHSS) за да се класифицира тежината на мозочниот удар (3).

Лабораториската анализа најчесто ги проверува нивоата на гликемија и холестерол. Потребно е да се направи и компјутеризиран томографија на мозокот/нуклеарна магнетна резонанца за да се види типот и локацијата на мозочниот удар, електрокардиографија за да се процени срцевата активност и ритам. потоа евалуација на кардиоваскуларниот статус, постоење на каротиден шум,

прегледнаочно, периферна васкуларна болест и хипертензија (4).  
Електроенцефалографијата се употребува за да се издиференцирамеѓу епилептичен  
апад и ТИА или меѓу лакунарен и кортикален инфаркт кај одредени пациенти (5).

Мозокот бара константно снабдување со крв за да ги донесе кислородот и  
хранливите материји до кортикалните невронизирани нормално функционирање.  
Мозочниот удар предизвикува лезија во специфична неуроанатомска локација (т.е.  
десен или лев хемисферален кортекс или субкортекс, или пакодреден лобус-  
фронтален, темпорален, окципитален, париетален).  
Занеколку минути настанување и зумирање на мозочното ткиво,  
односно настанување исхемично јадро, а  
зоната околу него каде сена малува крвото котилис случува маргинална перфузија сена  
рекување исхемична пенумбра (6).

Поради комплексноста на неуроналните мрежи одговорни за кортикалните процеси,  
исхемичниот или хеморагичниот мозочен удар кој се случува во специфична васкуларна  
дистрибуција и  
оштетување на неуроанатомското место типично оштетува повеќе од една когнитивна  
а функција.

Пациентот кој преживеал мозочен удар со вентова ротна физичкиот инвалидитет,  
често се справува и со нарушување на психичкиот статус. Може да се појави депресија,  
анксиозност, апатија, психоза, емоционална лабилност, замор,  
катастрофална емоционална реакција, анозогнозија, васкуларна деменција (7).

Когнитивното пореметување и  
проблемите со меморијата се вообичаена појава после мозочен удар. Приближно 30%  
од пациентите со мозочен удар развиваат деменција после 1  
година од почетокот на симптомите (8).

Мозочниот удар ја афектира когнитивната сфера, односно вниманието, меморијата,  
говорот и ориентацијата. Деменцијата после мозочен удар,  
особено васкуларната деменција,  
се развива во присуство на ризик факторите кои најчесто предизвикуваат мозочниот удар.  
Когнитивното оштетување,  
особено проблемите со меморија после мозочен удар може да бидат евалуирани преку  
европсихолошките тестирање. Клинички,  
различни европсихолошките тестови се употребуваат за да се одреди когнитивната дисф  
ункција.

## **Целина студијата**

Да се процени когнитивното пореметување после мозочен удар во зависноста од големина  
та и локацијата на лезијата, и да се анализираат демографските карактеристики и  
факторите на ризик за мозочен удар.

## **Материјал и методи**



Направена е проспективно-ретроспективна анализа на пациенти од Универзитетската клиника за неврологија во период >3 месеци по слемозочниот удар. Пациентите беа на возраст над 60 год., од машки и женски пол со дијагноза на исхемичен мозочен удар потврдена со компјутеризираном ографијаномозокот. Беа исклучени пациенти со тешка афазија и перзистентно пореметување на свеста. Вкупно беа анализирани 60 пациенти, со помош на невропсихолошкото тестирање за проценката на меморија, ориентација, именување, вербална флуентност, разбирање, визуоспацијална способност, апстрактно резонирање и внимание.

Врзбана на клиничките наоди, пациентите беа класифицирани спрема клиничкиот синдром и инволвираната васкуларна територија. Синдромот на мозочен удар вклучи 6 големи типови кои ја одразуваа хемисферната латерализација во односно присуството или отсуството на јазични наспроти просторни дефицити (доминантна vs недоминантна), тежината на невролошкото оштетување (мајорно vs минорно), локацијаномозочниот удар (хемисферален vs мозочностебло) и дали инфарктот беше суперфицијален или длабок (лакунарен vs останати).

Васкуларната територија вклучи каротидни артерии, предна, средна и задна мозочна артерија и вертебробазиларен систем.

## Резултати

Беа анализирани 32 мажи и 28 жени, со средна возраст од 65,5 години. Од нив, 46 (76,6%) имаа завршено средно образование. Од 60 пациенти, 23 (38%) имаа нормални когнитивни функции, 28 (46,6%) имаа деменција и 19 (31,6%) имаа когнитивно пореметување без деменција (табела 1). Значи, 47 (78,2%) пациенти имаа некаква форма на когнитивно пореметување по слемозочен удар. Најчесто инволвираните беа пореметување на визуелна ретенција, внимание и препознавање.

Когнитивно пореметување беше почесто кај пациентите со левострани хемисферални лезии (82%), со хиподензитетивобелата маса (75%) и кортикална атрофија (100% кај кортикална атрофија) (табела 2). Лезиите на темпоралниот лобус беа поврзани со потешкотии во долготрајната меморија и епизодичната меморија. Лезиите во базалните ганглии и малиот мозок беа најчесто поврзани со проблеми во семантичката меморија. Лезиите на префронталниот лобус беа поврзани со потешкотии во краткотрајната меморија.

Преваленцата на когнитивно пореметување беше повисока со зголемување на возрастот (100% во возрастната група 80-89 год., и кај мажи (80% наспроти 65% кај жени). Најчест ризик фактор беше хипертензијата, присутна кај 45 пациенти (95,7%) (графикон 1).

Табела 1. Дистрибуција на когнитивно пореметување

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| Вкупен број на пациенти               | 60 (100)   |
| Нормални когнитивни функции           | 23 (38%)   |
| Деменција                             | 28 (46,6%) |
| Когнитивно пореметување без деменција | 19 (31,6%) |

Табела 2. Локација на мозочната лезија и когнитивно пореметување

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Локација на мозочна лезија      | Застапеност на когнитивно пореметување |
| Левострана хемисферална лезија  | 82%                                    |
| Деснострани хемисферална лезија | 46%                                    |
| Леукоенцефалопатија             | 75%                                    |
| Кортикална атрофија             | 100%                                   |

Графикон 1. Фактори на ризик



## Дискусија

Мозочниот удар е влијателен ризик фактор за когнитивно пореметување кој евентуално доведува до развој на васкуларна деменција (9). Во случај на мозочен удар, може да се афектирани една или повеќе когнитивни функции, како што се внимание, меморија, говор и ориентација. Најголемо влијание на мозочниот удар во време на дијагнозата е врз вниманието и егзекутивните функции, а помалку врз меморијата, која може да биде оштетена во различни интервали после мозочниот

удар. Претходните студии покажаа дека преваленцата на мемориски потешкотии после мозочен удар варира од 23% до 55% 3 месеци после мозочниот удар, завршувајќи со намалување од 11% до 31% 1 година после почетокот на мозочниот удар (10,11). Когнитивно оштетување после мозочен удар води до деменција после мозочен удар. Тука спаѓа васкуларна деменција, Алцхармерова деменција или мешан тип на деменција (12). Васкуларна деменција, втората водечка причина за деменција во светот после Алцхајмеровата деменција се случува како резултат на мозочен удар. Меѓу 1% и 4% од повозрасните особи над 65 год. страдаат од васкуларна деменција и нејзината преваленца ќе се дуплира секои 5–10 години после оваа возраст (13, 14). Васкуларна деменција се карактеризира со оштетување во когнитивната функција поради васкуларна лезија и инфаркт како резултат на мозочниот удар. Клиничката манифестација на васкуларната деменција варира во зависност од големината, локацијата и типот на мозочното оштетување (15). Спектрумот на васкуларното когнитивно оштетување варира од благо когнитивно оштетување до тешка деменција. Благото когнитивно оштетување предизвикува позначаен пад во когнитивната функција во однос на индивидуалната возраст и нивото на едукација, а незначајно во секојдневните активности (16, 17). Најчесто употребуван тест за да се евалуираат раните стадиуми на деменција, како и тежината на деменција во клиничката пракса е Mini-Mental State Examination (MMSE) (18).

## **Заклучок**

Невропсихолошкото тестирање се употребува за евалуација и одредување на когнитивното оштетување и деменција. Специфичниот пристап е неопходен за да се евалуираат различните типови на мемориски дефицит после мозочен удар.

## **Литература**

1. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review. *Int J Stroke*. 2012;7(1):61–73.
2. Iemolo F, Duro G, Rizzo C, Castiglia L, Hachinski V, Caruso C. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*. 2009;6(1):13.
3. Brott T, Adams H, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–870.
4. Demarin V, Zavoreo I, Kes VB. Carotid artery disease and cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2012;322(1–2):107–111.
5. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. American Academy of Neurology Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006;113(10):e409–e449.
6. Mohr JP. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Elsevier Health Sciences; 2004.

7. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al.: Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain* 1984; 107:81–93
8. Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):790–799.
9. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):722–726.
10. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke*. 2013;8(1):38–45.
11. Snaphaan L, de Leeuw F-E. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke*. 2007;38(1):198–203.
12. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752–759.
13. McVeigh C, Passmore P. Vascular dementia: prevention and treatment. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):229.
14. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 2001;22:575–580.
15. McVeigh C, Passmore P. Vascular dementia: prevention and treatment. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):229.
16. Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2012;322(1–2):2–10.
17. Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, Hogg C, Bath PM. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1–2):168–174.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *A prac-32*. 1998

## Поглавје 2

### Невропсихолошка евалуација на когнитивната дисфункција кај различни типови на деменции

Терминот **деменција** во секојдневната комуникација, неретко се користи како синоним за Алцхајмерова деменција(АД), но повеќе од потребно е да се нагласи дека **деменција** претставува тн. “чадор” термин, кој подразбира спектар на невролошки заболувања чија главна карактеристика е засегање на меморијата и/илина други когнитивни домени до степен да ги нарушува активностите на дневно живеење.

Алцхајмеровата деменција е најчестиот тип на деменција и на неа отпаѓаат 60-80% од сите случаи на деменција, а со 5-10% се застапени останатите типови на деменција како Lewy body деменција, FTD-фронтотемпорална деменција и васкуларна деменција во склоп на други заболувања како Huntington-ова болест, Parkinson-ова болест, кај PSP-прогресивна супрануклеарна паралица и др. Студиите кои анализираат податоци добиени по аутопсија и хистопатолошка анализа на мозочно ткиво укажуваат дека најчест е наодот на тн.„мешан тип на

деменција“, кај која постои комбинација од васкуларна и невродегенеративна патологија карактеристична за АД.

Според возраста и начинот на наследување, се разликуваат две форми на Алцхајмерова деменција, со ран и со доцен почеток. Само околу 5 % од сите случаи на Алцхајмерова деменција (АД) имаат почеток пред 65 г. возраст ( АД со ран почеток). Дел од нив се тн. фамилијарна Алцхајмерова деменција (ф-АД), предизвикана заради мутација на еден од гените: amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) или presenilin 2( PSEN2) .Пациентите кај кои болеста започнува по 65 година од животот, тн. Алцхајмерова деменција со доцен почеток, најчесто немаат позитивна фамилијарна историја, па уште се нарекува и спорадична Алцхајмерова деменција (с-АД), а на неа отпаѓаат околу 95% од сите случаи на АД.

Алцхајмеровата болест денес е препознаена како водечка причина за деменција, а со оглед на фактот дека главниот ризик фактор за развој на истата е напредната возраст, преваленцата на АБ драматично се зголемува со продолжувањето на животниот век и стареењето на популацијата во светот. Епидемиолошките студии пресметаа дека во 2015г. во светот имало 47 милионизаболени со АД, а предвидувањата се дека до 2030г., овој број на заболени лица ќе достигне до 75 милиони, а до 2050г. и повеќе од 150 милиони болни со АД. Не помалку важен е фактот кој укажува на најголем пораст на бројот на заболени во земјите со низок и среден стандард. Преваленцата на АБ расте експоненцијално со возраста, па така збирниот резултат од бројни студии спроведени во Европа, укажува на преваленца, стандардизирана според возраста, од 4,4% меѓу населението постаро од 65г., а на возраст од 85г. и повеќе, преваленцата достигнува вредност од 20-40%. Болеста е почеста кај женскиот пол. Студиите укажуваат на зголемување на стапката на инциденца со зголемување на возраста, па така истата изнесува 0,5% кај лицата на возрастод 65-70г., а околу 6-8% кај лица над 85г. Зголемувањето на стапката на инциденца со возраста и релативното долго траење на болеста (8 до 10 години од поставување на дијагнозата), се причини за високата преваленца на Алцхајмеровата болест во светот.

Според податоците од Заводот за статистика на Р Северна Македонија, бројот на население постаро од 60г. изнесува 400.000, а со пресметка направена според просечната преваленца од 4% - 5%, би добиле очекуван број од околу 16.000-20.000 заболени од Алцхајмерова деменција во Р С Македонија.

Според податоците од Фондот за здравствено осигурување на Р Македонија, во тек на 2019 г., на 5338 пациенти им е препишан лекот donepezil (ацетилхолин естераза инхибитор), регистриран за третман на Алцхајмерова деменција. Претворено во проценти, тоа би значело дека само 27% од претпоставениот број на пациенти со АД во Р Северна Македонија е третиран, што е поразително.

Поместувањето на гледиштето, од точка од која АД се препознава како *ментална* болест, кон точката од која се препознава како *инвалидитет*, отвора видик кој ја прикажува АД како болест, не само на пациентот, туку на целото

семејство и ја издигнува на ниво на јавно-здравствен проблем кој допрва ќе ги ангажира невроните на сите учесници во креирањето на здравствените и социјални стратегии.

### Клиничка слика кај Алцхајмерова деменција

Најран симптом во развојот на Алцхајмеровата деменција е засегање на краткотрајната меморија, односно потешкотии со запомнување на скорешни настани. Со постепена прогресија на болеста, спектарот на симптоми и знаци се збогатува со појава на дезориентираност, промени во расположението и однесувањето, отежнато пронаоѓање на зборови, конфузност, продлабочување на дефицитот на меморија и способноста за сфаќање, расудување, планирање и донесување одлуки, а во напредниот стадиум на болеста, отежнато голтање, движење и губиток на контрола на сфинктери. Прогресивната детериорација во повеќе когнитивни домени води до нарушено изведување на активностите на дневно живеење, вклучително и нарушување на професионалното и социјално функционирање, како и кумулирање на инвалидитет.

### Дијагностички протокол за деменции

Поставување на дијагнозата - Алцхајмерова деменција е комплексен процес, кој покрај историјата на болеста, опфаќа когнитивна и функционална евалуација и дијагностички тестови и процедури (лабораториски тестови и neuroimaging), со цел исклучување на други заболувања и состојби кои клинички се манифестираат со дементен синдром. Недостатокот на специјализирани центри за дијагностика и евалуација на деменции е една од причините за малиот број на дијагностицирани пациенти. До неодамна, дефинитивната дијагноза на Алцхајмерова деменција беше *post mortem*, преку невропатолошка егзаминација на примерок од мозокот киво и докажување на присуство на амилоидни плаки и неврофибриларни вретена, двата кардинални хистопатолошки белези на АД, опишани од самиот Alois Alzheimer. Сè до 2011г., до кога се користеа дијагностичките критериуми на NINCDS-ADRDA ([National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke](#) и [Alzheimer's Disease and Related Disorders Association](#)) од 1984г., користењето на терминот **Алцхајмерова деменција** беше изедначен со терминот **Алцхајмерова болест**. Со оглед на новите сознанија за патогенезата на АБ, беа донесени нови дијагностички критериуми, според кои, фазата на деменција е само една од развојните фази низ кои минува Алцхајмеровата болест и јасно ги раздвои овие два поими. Во мај 2011 година, Националниот институт за стареење - National Institute on Aging (NIA) и Здружението за Алцхајмерова болест - Alzheimer's Association (AA), објавија нови дијагностички критериуми за Алцхајмеровата болест NIA/AA критериуми. Тие произлегоа од резултатите добиени преку бројните

истражувања на полето на клиничко-патофизиолошката корелација, а коегзистираат со претходно дефинираните критериуми донесени од Интернационалната работна група (International Work Group-IGW) во 2007 и 2010 година, со што се разви новиот концепт за Алцхајмерова болест. Според препоракитена NIA/AA и на IGW, Алцхајмеровата болест, од клиничко-патолошки ентитет, денес се дефинира како клиничко-биолошки ентитет. Тоа значи дека се потребни докази за специфично загревање на психичките функции и процеси (специфичен профил на когнитивна дисфункција), но и присуство на биолошки доказ in vivo, за патологичка карактеристична за Алцхајмеровата болест, која се докажува со присуство на биомаркери во цереброспинален ликвор и/или со neuroimaging методи.

Во светло на новата терапија за Алцхајмерова болест, потврдата на болеста со биомаркери е неопходна за примена како на одобреното јуни 2021 г. лек од FDA (Food and drug administration), aducanumab, така и за останатите кои сеуште се во фаза на клинички испитувања.

Од декември 2016 г. на Клиниката за неврологија функционира амбулантата за деменции со цел спроведување на современ дијагностички протокол, алатки и методи за дијагноза на деменции. Од 2017 г. воспоставена е успешна соработка со Институтот за нуклеарна медицина и методата SPECT е воведена во дијагностичкиот протокол кај дел од пациентите со деменција, а од септември 2020 г. во соработка со Институтот за имунобиологија и генетика се работат и ликворните биомаркери за деменции. Освен воведување на биомаркерите во дијагностичкиот протокол, дијагностичкиот протокол кој се спроведува во амбулантата за деменции, користи и проширена батерија на невропсихолошки тестови со цел детална процена на когнитивните домени. Со што се овозможува и диференцирање на различните типови на деменција.



Сликовен приказ на дијагностичкиот протокол кој се спроведува во амбулантата за деменции

Улогата на невропсихолошката евалуација на когнитивната дисфункција во диференцирање на различни типови на деменции кај пациентите иследувани во амбулантата за деменции

Процената на когнитивните функции преку спроведување на невропсихолошки тестови, има централна улога во дијагностицирање и диференцирање на деменциите. Студиите укажуваат на отстапување во когнитивната сфера кое со сензитивни невропсихолошки тестови, може да се открие најмалку 10 години пред да настапи клинички манифестната фаза на болеста. Со навремено невропсихолошко тестирање, може да добиеме временски прозорец за терапија од една деценија. Тоа е период во кој дегенеративниот процес е помалку напреднат, а постоечките фармаколошки и нефармаколошки интервенции и терапевските можности во развој, можат да направат многу повеќе отколку во напреднатите фази на болеста.

Во амбулантата за деменции се користи проширена батерија на тестови за невропсихолошка евалуација на лицата со дементна слика *Тест на Addenbrooke, Тест на вербална флуентност, Тест на цртање на часовник, RAVLT-Ray-ов Аудитивен Вербален тест за учење, Rey - Osterriechtмест на комплексна фигура (ROCFT) иместом со коцки од Wechsler-ова скала за интелигенција, Boston naming test, FAB-frontal assessment battery*. Со овие тестови се проценуваат функциите на различни когнитивни домени како меморија, егзекутивни функции, внимание/ориентација, флуентност и јазичната функција, визуо-спацијални способности. Добиените бодови секогаш треба да се толкуваат според утврдени норми и усогласени по возраст и степен на образование.

Научните сознанија за природата и дефинирањето на невропсихолошкиот дефицит кај АД, овозможија развој на сензитивни и специфични невропсихолошки тестови за прецизно дијагностицирање во раните стадиуми на болеста. Како најсензитивна и специфична комбинација на тестови за откривање на когнитивен дефицит во ран стадиум на АБ, се покажала комбинацијата на тест на категоријална флуентност и одложено присекавање. Ова се објаснува со карактеристиките на типичниот когнитивен профил кај АД, карактеризиран со проминентен дефицит во епизодична и семантичка меморија, а помало засегање на егзекутивните, визуо-спацијалните способности и вниманието.

За потребите на студијата, направена е анализа на спроведениот дијагностички протокол, со акцент на резултатите од невропсихолошката евалуација и нејзината улога во прецизно диференцирање на типот на деменција кај 353 пациенти иследувани во периодот од 2018 до 2021 г. во амбулантата за деменции.

Најмладиот пациент воопшто дијагностициран во кажаниот период во амбулантата за деменции е на возраст од 36г, женски пол, со биомаркерски

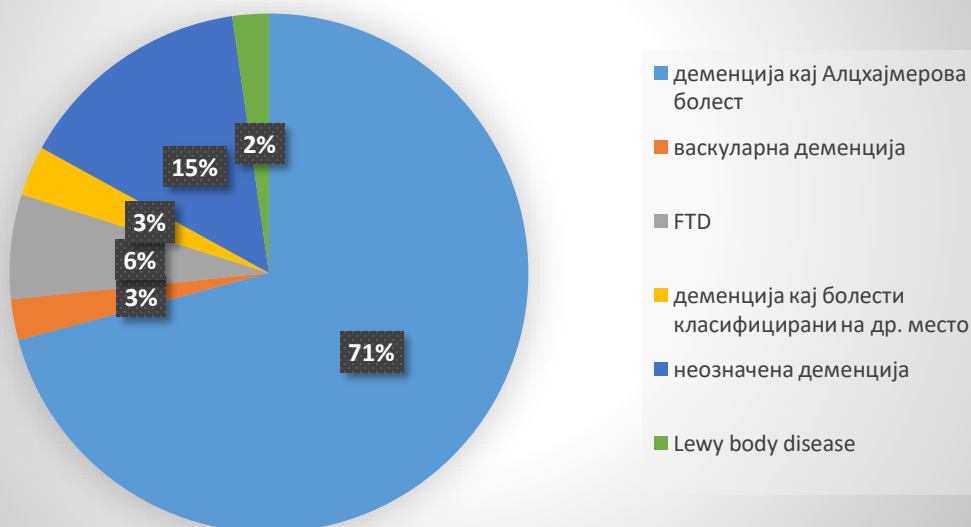


докажана Алцхајмерова демнеција, фамилијарна форма, автозомно доминантно наследена мутација во PSEN1 генот. Прикажано по години, во 2018г. најмладиот дијагностициран пациент со деменција имал 51г, највозрасниот 91г, во 2019г. најмладиот пациент е на возраст од 36г., а највозрасниот 92г., во 2020г, најмаладиот има 47г., највозрасниот 81г. и во 2021г. , најмладиот пациент има 51г., а највозрасниот 86г.

Од анализираните 353 пациенти со клинички синдром на деменција, со спроведување на дијагностичкиот протокол кај 250 (71%) е поставена дијагноза Алцхајмерова деменција, кај 9 (2,5%) васкуларна деменција, кај 23 (6,5%) фронтотемпорална деменција, кај 11 (3,1%) деменција кај болести класифицирани на друго место, кај 52 (15%) пациенти со неозначена деменција и кај 8 (2,3%) Lewy body disease.

|  |     |       |
|--|-----|-------|
| деменција кај Алцхајмерова болест                | 250 | 71%   |
| васкуларна деменција                             | 9   | 2.50% |
| FTD  | 23  | 6.50% |
| деменција кај болести класифицирани на др. место | 11  | 3.10% |
| неозначена деменција                             | 52  | 15%   |
| Lewy body disease                                | 8   | 2.30% |

## типови на деменција кај пациентите иследувани во амбуланта за деменции



Ваквата дистрибуција на типовите на деменција е во согласност со студиите од светот, со назнака за релативно помала застапеност на васкуларната деменција во нашата испитувана група, што веројатно се должи на полесно идентификување на етиологијата на дементната слика и поставување на дијагнозата при рутински контроли кај ординирачките невролози. Помала е и застапеноста на пациентите со Lewy body деменција, односно поширокиот спектар на Lewy body болест, веројатно поради препознавање на доминантно моторните симптоми - слика на паркинсонизам и сврстување под дијагнозите од спектарот на паркинсонизми, а токму препознавањето на овој тип на деменција е од особено значење поради сериозната чувствителност на овие пациенти кон антипсихотици и сериозните несакани ефекти, а кои неретко им се препишуваат поради вивидни визуелни халуцинации. Оние пациенти кои имаат дијагноза на неозначена деменција или сеуште минуваат низ дијагностичкиот протокол и се очекуваат резултати од бимаркери за дефинирање на типот на деменција, или постоечките достапни дијагностички тестови не успеваат еднозначно да го диференцираат типот на деменција (атипични форми на главните типови на деменција).

Во групата на деменции кај болести класифицирани на друго место, дијагностицирани се пациенти со деменција во склоп на PSP (прогресивна супрануклеарна парализа), MSA( мултипла системска атрофија), еден пациентка со PPA-CBS (примарна прогресивна афазија-кортикобазален синдром), една пациентка со деменција кја PP MS( примарно прогресивна мултипла склероза) и еден пациент со генетски дијагностицирана ретка форма на деменција Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia.

Во однос на возраста на почеток, се разликуваат две форми на Алцхајмерова деменција со ран и доцен почеток. Во нашата испитувана група дури 19,2% (48 пациенти) од сите пациенти со Алцхајмерова деменција имаат ран почеток < 65 г. што е значително повеќе во однос на светската статистика каде овој тип на болеста е застапен со околу 5%. Можно е во специјализирана амбуланта за деменции, на терциерно ниво да се упатуваат лица со ран почеток на болеста кои се дијагностички предизвик, но не е исклучено и да се работи за други модифицирачки ризик фактори кои придонесуваат болеста клинички порано да се манифестира.



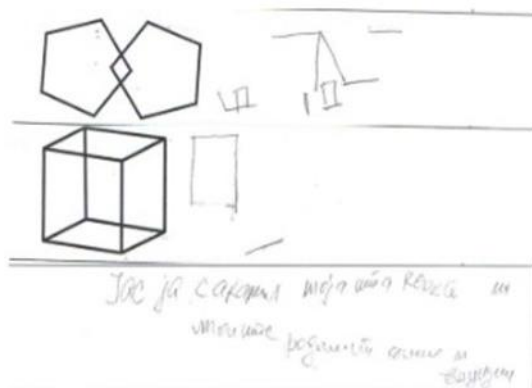
Најрана и најчеста манифестација кај Алцхајмеровата деменција е нарушување на епизодната меморија. Од невропатолошки аспект, оваа когнитивна дисфункција се објаснува со наодот на екстензивна АД патологија во структурите на медијалниот темпорален лобус (hippocampus, енторинален кортекс), анатомските корелати за епизодна меморија. Амнестичкиот синдром кој е главниот невропсихолошки белег на АД, настанува како последица на неможност за ефективно кодирање и зачувување на ново научен материјал, во вид на отежнато до неможно одложено присеќавање. Со напредување на патолошкиот процес, од МТЛ кон соседните темпорални, париетални и фронтални асоцијативни кортекси, страдаат и други високо организирани кортикални функции. Се јавува засегање на семантичката меморија, говорни потешкотии (потешкотии во пронаоѓање на вистинските зборови, аграматизам, засегната вербална флуентност особено за семантички категории, празен говор до афазија) како и просторна дезориентација, нарушени визуоперцептивни функции и визуелна идентификација на предмети, симболи, зборови и лица. Дефицит во егзекутивните функции ( формирање на концепт, решавање на проблем, донесување на одлука) исто така се јавуваат со напредувањето на АД, но егзекутивната дисфункција и дефицит во вниманието, немаат така проминентна улога како што е случај кај субкортикалните деменции, каде постои фронтостријална дисфункција. Кај најголемиот број на пациентите

анализирани за потребите на студијата, невропсихолошките тестови упатуваат на типичен профил на когнитивна дисфункција за АД.

Од типичната клиничка презентација на АД, со специфичен профил на когнитивна дисфункција, во ретки случаи постојат отстапувања, кај тн. фронтална и визуелна варијанта на АД. Кај фронталната варијанта на АД, рано во текот на болеста, има испади во когнитивни домени контролирани од фронталниот лобус. Кај овие пациенти патолошкиот супстрат кој стои во позадина на клиничката експресија се неврофибриларни вретена, а не амилоидни плаки, доминантно во фронталниот кортекс.

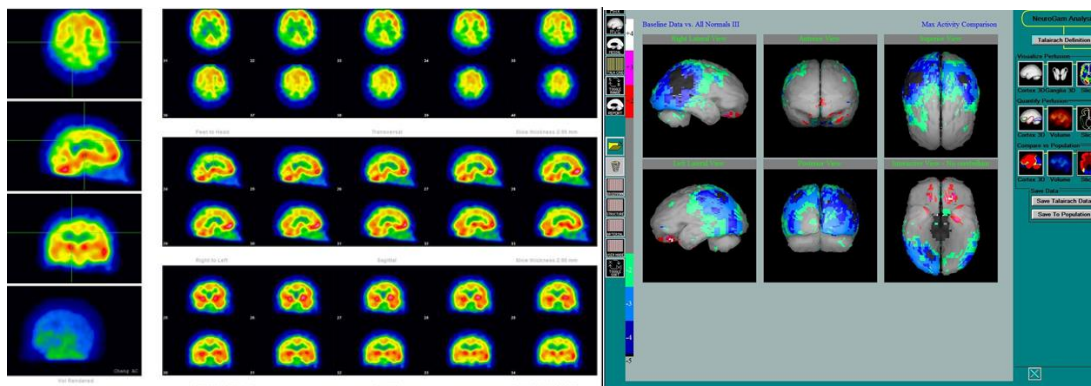
Визуелната варијанта на АД, уште наречена постериорна кортикална атрофија (РСА), се јавува кај помлади пациенти (<65г.), се манифестира со визуелна и егзекутивна дисфункција (визуелна агнозија, прозопагнозија, конструктивна апраксија и говорни потешкотии). Од патоанатомски аспект, исталожувањето на неврофибриларни вретена и невритични плаки е најголемо во постериорните париетални регии и окципиталниот кортекс (уште е наречена бипариетоокципитална варијанта).

Во групата на пациенти со Алцхајмерова болест со ран почеток дијагностицирани се 3 случаи на ретка атипична форма на болеста-РСА-постериорна кортикална атрофија и еден пациент со логопенична варијаната на АД.



MMSE 19/30, ACE-R 52/100  
ROCF 0, CDT 1/5  
RAVLT 5-6-7-8-7/3



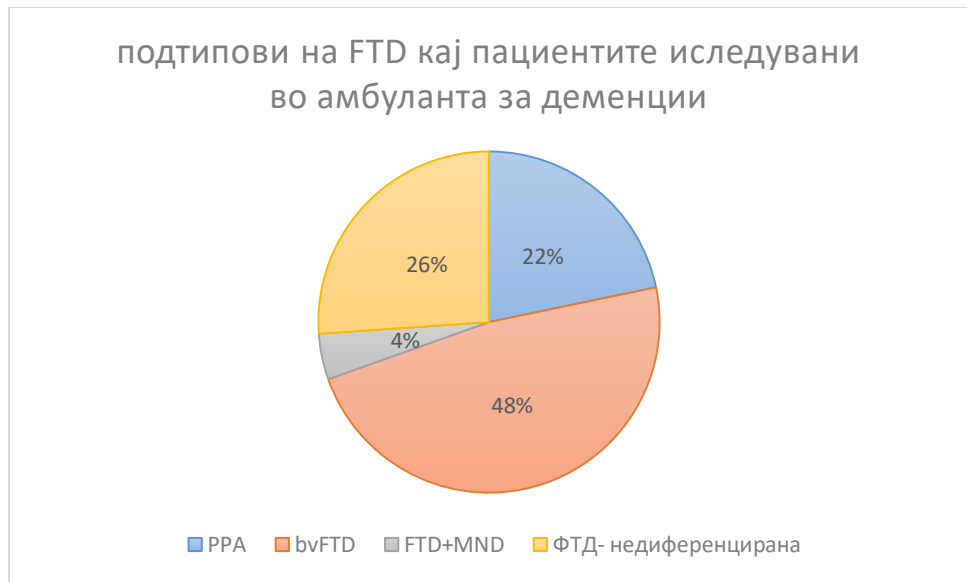


Извадок од тестот за невропсихолошка евалуација имозочен SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) кај 51г. пациентка со визуелна варијанта на АД (постериорна кортикална атрофија)(сопствено искуство, МаказлиеваТ, Новотни Г),наод за изразена хиперфузија во париеталните и десниот окципитален лобус.

Постоењето на овие варијанти на Алцхајмерова деменција ја усложнува клиничката и невропсихолошка диференцијација на АД од другите невродегенеративни болести, кои имаат друга патоанатомска и етиопатогенетска основа, како фронтотемпорална деменција и нејзините варијанти и деменцијата на Lewy-еви телца.

Во анализираната група на пациенти со фронтотемпорална деменција, најзастапена е бихејвиоралната варијанта кај 11 пациенти, потоа формите на примарна прогресивна афазис кај 5 пациенти, кај 1 пациент е дијагностицирана фронтотемпорална деменција асоцирана со болест на моторен неврон, а кај 6 пациенти не е можно да се диференцира подтипот на FTD поради напредната когнитивна детериорација.

|                      |    |        |
|----------------------|----|--------|
| PPA                  | 5  | 21.70% |
| bvFTD                | 11 | 47.80% |
| FTD+MND              | 1  | 4.30%  |
| ФТД- недиференцирана | 6  | 26%    |



Кај пациентите со фронтотемпорална деменција, впечатливи се отстапувања во вербалната флуентност и егзекутивните функции, со релативно сочувано одложено присекавање, што ги дефинира од пациентите со Алцхајмерова деменција. Збогатувањето на батеријата на тестови со Trial making test и FAB значително помага во диференцирање на овој тип на деменција. Кај пациентите со бихејвиорална варијанта на фронтотемпорална деменција се регистрира и дезинхибиција, утилизационо поведение, апатија, недостаток на емпатија, а кај дел и манична слика.

Кај пациентите со Lewy body деменција се регистрираат кортикални и субкортикални когнитивни нарушувања, со доминантни испади во визуо-конструктивните и егзекутивните функции.

Иднината треба да донесе нови, доволно сензитивни тестови за детекција и мерење на когнитивните промени кај продромална АД. На тој начин ќе може да се предвиди когнитивното и функционално опаѓање, дијагноза во ран стадиум на болеста (најдоцна во стадиум на БКР-амнестички тип), како и следење на ефикасноста на спроведените терапевски интервенции и стратификација на пациенти при клинички студии.

Невропсихолошката евалуација е прва и клучна алка во дијагностичкиот протокол за деменции, која анализирајќи ја дисфункцијата во различни когнитивни домени може со голема веројатност да упати на типот и подтипот на деменција, но за дефинитивна дијагноза потребно е да се спроведат сите чекори од дијагностичкиот протокол. Она што секогаш треба да го имаме на ум е дека постојат

преклопувања меѓу различните типови на деменции и во клиничката слика и во невропатологијата (спектар на протеинопатии).

Во светло на новите терапии, прецизната дијагноза на деменциите и нивно диференцирање, како клинички, поткрепено со детална невропсихолошка евалуација, така и биомаркерски со цел идентификување на подлежаќата невропатологија, ќе биде *conditio sine qua non* за успешен третман на различните типови на невродегенеративни деменции.

## Литература

Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532.

Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9-10):818-31.

Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(2):111-28.

Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8).(pii):cshperspect.a006239.

<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia>

Haanpää et al.: The CERAD Neuropsychological Battery in Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2015;5:147–154

Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:257-82. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190024. PMID: 18616392; PMCID: PMC2864104.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939-44.

Cummings J. Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4(5):35.

Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62.

Cummings JL, Dubois B, Molinuevo JL, Scheltens P. International Work Group criteria for the diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am.* 2013;97(3):363-8.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.

Kemp, J., Philippi, N., Phillipps, C. *et al.* Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alz Res Therapy* 9, 19 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0242-1>

Johnen, A. and M. Bertoux (2019). "Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia—A Clinical Neuropsychologist's View on Diagnostic Criteria and Beyond." *Frontiers in Neurology* 10(594).

Rabin LA, Wang C, Katz MJ, Derby CA, Buschke H, Lipton RB. Predicting Alzheimer's disease: neuropsychological tests, self-reports, and informant reports of cognitive difficulties. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(6):1128-34.

## Поглавје 3

### Невропсихолошка евалуација кај лица со Паркинсонова болест и паркинсонизам

#### Вовед

Причината за појавата на паркинсоновата болест останува непозната. Во 5-10 проценти од случаите со паркинсонова болест најдена е генетска предиспозиција па така болеста може да се наследува по автозомно доминантно или автозомно рецесивно пат. Во останатите случаи каде не е најдена генетска предиспозиција болеста се јавува спорадично.

Паркинсонизмот е сè групана болест и каде етиолошкиот фактор е познат и преставуван е кое органско заболување кое во клиничката слика протекува со екстрапирамидни симптоми. Така има мезереброваскуларен, интоксикационен, медикаментозен, постинфективен паркинсонизам и паркинсонизам кај нормотензивен хидроцефалус. Паркинсонизам може да се јави и при различни метаболични состојби. Кај паркинсоновата болест постои клеточна смрт на клетките во субстанција нигра поради што се јавува недостаток на инхибиторниот невротрансмитер допамин. Патогенезата на оваа клеточна смрт се уште не е доволно разјаснета но се смета дека таложението на абнормалниот алфа синуклеин во клетките, митохондријалната оксидативна дисфункција, таложението на слободни токсични радикали и дефициентни невротрофни фактори се можни причини за клеточната смрт. Неврохемиската нерамнотежа се јавува и во субстанција нигра и во неостријатумот кое резултира во појава на компензаторни механизми кое го прават ова хронично невродегенеративно заболување тешко за евалуација. Разбирањето на



невротрансмитерите, невроактивните пептиди и невротрофичните фактори ќе води и до подобар тераписки пристап.

Кај пациентите со паркинсонова болест и паркинсонизам се јавуваат психолошки промени, кои во напредниот стадиум на болеста можат да бидат произразени. Пациентите со паркинсонова болест и паркинсонизам често страдаат од анксиозност, депресија и психолошки испади како што се глобален когнитивен и мнестички дефицит, особено редукција на секундарните мнестички функции, апатија, ослабено внимание, памтење, редукција во визуоспацијалните способности, говорни потешкотии и нарушувања на егзекутивните функции особено кај болните со паркинсонова болест. Пациентите со паркинсонова болест можат да имаат невропсихолошки нарушувања уште во раниот стадиум на болеста кои со напредување на болеста стануваат произразени и водат до појава на деменција кај паркинсоновата болест. Испадите на почетокот се најчесто испади од фронталните и темпоралните лобуси. Когнитивното засегање е чест немоторен симптом на паркинсоновата болест кои се среќава и кај пациентите со паркинсонизам и кои на почетокот може да биде од лесен степен, а во напредните стадиуми на болеста може да води до појава на деменција. Се смета дека генетските фактори во интеракција со факторите од околината можат да влијаат во појавата на невропсихолошките симптоми. Покрај се поголемо разбирање за паркинсоновата болест и паркинсонизмите сеуште нема најефикасен третман за третирање на невропсихолошките испади.

Целта на истражувањето е да се истражат невропсихолошките промени кај болните со паркинсонова болест и групата со паркинсонизам.

## **Материјал и методи**

Во студијата беа опфатени 20 пациенти со паркинсонова болест и 12 пациенти со паркинсонизам. Пациентите се на возраст од 58-74 години (со средна вредност 66 години). Периодот во кое беше направено испитувањето е од 2018-2020 година на Универзитетската клиника за неврологија. 14 мажи и 6 жени со паркинсонова болест и 8 мажи и 4 жени со паркинсонизам беа вклучени во студијата.

Следните невропсихолошките тестови беа употребени

Интервју

Мини ментал тест (MMSE)

Векслеров индивидуален тест за интелигенција (ВИТИМ)

Рејов тест за аудитивно вербално учење и помнење (РАВАЛ)

Реј-Остерит комплексна фигура (РКФ)

Тест на часовник

КОХС коцки

Минименталтестот е составенод повеќе едноставни задачи кои се претежно вербални и служат за процена на ориентација во време и простор, непосредно помнење, одложено пресекавање, говорни функции читање и пишување и аритметички операции.

Векслеровиот индивидуален тест за интелигенција е составен од 12 субтестови кои служат за одредување на квоциентот на интелигенција. Меѓутоа за невропсихолошка екзаминација најчесто се користат неколку од нив и тоа за процена на

-визуоконструктивните способности во три димензии

-информации-за процена на семантичкото помнење

Речник-за процена на говорот

-сличности-за процена на способноста за апстрактно резонирање

Рејов тест за аудитивно вербално учење и помнење е тест за вербално помнење и повремено служи за проценување на капацитетот за запомување, крива на учење и помнење како и ефектите за ретроактивна и проактивна интерференција и склоност кон конфузија и конфабулација во мнестичкиот процес. Базичната шема е наменета за издвојување на елементите од мнестичкиот процес кои се врзани за непосредното помнење, процесот на учење и односот на способноста за репродукција (спонтано одложено пресекавање) и рекогниција (препознавање).

Реј-Остерит комплексна фигура е ревидиран тест за визуелно помнење и е клинички и истражувачки инструмент конструиран за испитување на помнење, перцепција и визуомоторни функции. Овој тест е осетлив на дефицит на способноста за визуопросторна анализа и спацијална ориентација.

## Резултати

Во групата на болни со паркинсонова болест беа најдени следниве резултати

Еден пациент на невропсихолошките тестирања беше со уреден когнитивен статус. Кај 6 пациенти беше најдена психомоторна успореност и депресија. Редукција на конструкционата праксија во две и три димензии беше најдена кај 8 пациенти. Редукција на визуелната ретенција кај 6 пациенти. Секундарна мнестичка редукција (способност за учење, помнење и евокација) кај 16 пациенти. Глобална когнитивна редукција беше најдена кај 10 пациенти. Намалена визуомоторна спретност кај двајца пациенти. Кај 1 пациент беше регистрирана и дизартрија и диспрозодија. Лесни дементни промени беа регистрирани кај 4 пациенти. Визуелното помнење беше редуцирано кај 2 пациенти, а 1 пациент имаше и намалена мотивација. Намалена визуелна

перцепција и сложена перцептивна организација се регистрираше кај 2 пациенти, а кај двајца пациенти беше регистрирана дезориентираност во време.

Во групата на болни со паркинсонизам беа најдени следниве резултати

Дезориентираност во време беше регистрирана кај 1 пациент. Психомоторна успореност и депресија беа регистрирани кај 4 пациенти. Почетни промени во сложената визуелна перцептивна организација беше регистрирана кај 2 пациенти. Редукција во секундарните мнестички функции (учење, помнење и евокација) беше регистрирана кај сите 12 пациенти. Глобална когнитивна редукција беше регистрирана кај 10 пациенти. Почетни дементни промени беа најдени кај 2 пациенти. Еден пациент имаше графомоторни грешки и редуцирана визуелна ретенција, а опаѓање на вербалната флуентност беше регистрирана кај 2 пациенти. Кај еден пациент беше регистрирано промени во спацијалната когниција. Намалена визуомоторна спретност се регистрираше кај еден пациент.

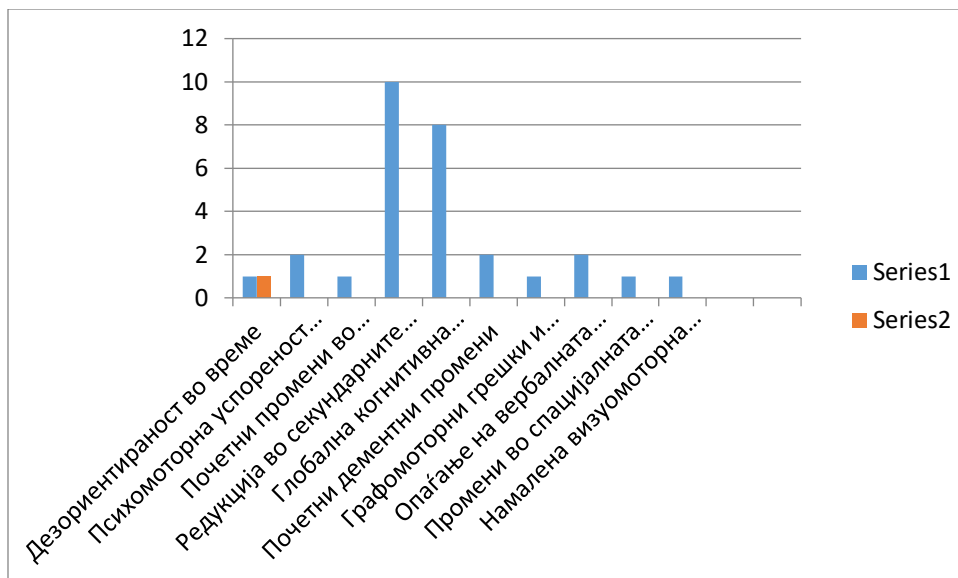
Табела 1. Видови на психолошки промени кај болни со паркинсонова болест

| Психолошки промени n=20   |      |    |      |    |
|---|------|----|------|----|
|   | мажи | %  | жени | %  |
| Психомоторна успореност и депресија                                       | 5    | 25 | 1    | 5  |
| Уреден когнитивен статус  | 1    | 5  | /    | /  |
| Редукција на конструкциона праксија во две и три димензии                 | 5    | 25 | 3    | 15 |
| Редукција на визуелна ретенција   | 4    | 20 | 2    | 10 |
| Секундарна мнестичка редукција (способност за учење, помнење и евокација) | 10   | 50 | 6    | 30 |
| Глобална когнитивна редукција   | 7    | 35 | 3    | 15 |
| Намалена визуомоторна спретност   | 2    | 10 | /    | /  |
| Дизартрија и диспрозоодија  | 1    | 5  | /    | /  |
| Лесни дементни промени  | 3    | 15 | 1    | 5  |
| Редукција на визуелно помнење   | 2    | 10 |      |    |
| Намалена визуелна перцепција и сложена перцептивна организација           | 2    | 10 | /    | /  |
| дезориентираност во време.  | 2    | 10 | /    | /  |

Табела 2. Видови на психолошки промени кај болнисо паркинсонизам

| Психолошки промени n=12  |      |       |      |       |
|--|------|-------|------|-------|
|  | мажи | %     | жени | %     |
| Дезориентираност во време  | 1    | 8,33  | /    | /     |
| Психомоторна успореност и депресија                                      | 2    | 16,67 | 2    | 16,67 |
| Почетни промени во сложената визуелна перцептивна организација           | 1    | 8,33  | 1    | 8,33  |
| Редукција во секундарните мнестички функции (учење, помнење и евокација) | 10   | 83,33 | 2    | 16,67 |
| Глобална когнитивна редукција  | 8    | 66,67 | 2    | 16,67 |
| Почетни дементни промени   | 2    | 16,67 | /    | /     |
| Графомоторни грешки и редуцирана визуелна ретенција                      | 1    | 8,33  | /    | /     |
| Опаѓање на вербалната флуентност   | 2    | 16,67 | /    | /     |
| Промени во спацијалната когниција.                                       | 1    | 8,33  | /    | /     |
| Намалена визуомоторна спретност  | 1    | 8,33  | /    | /     |

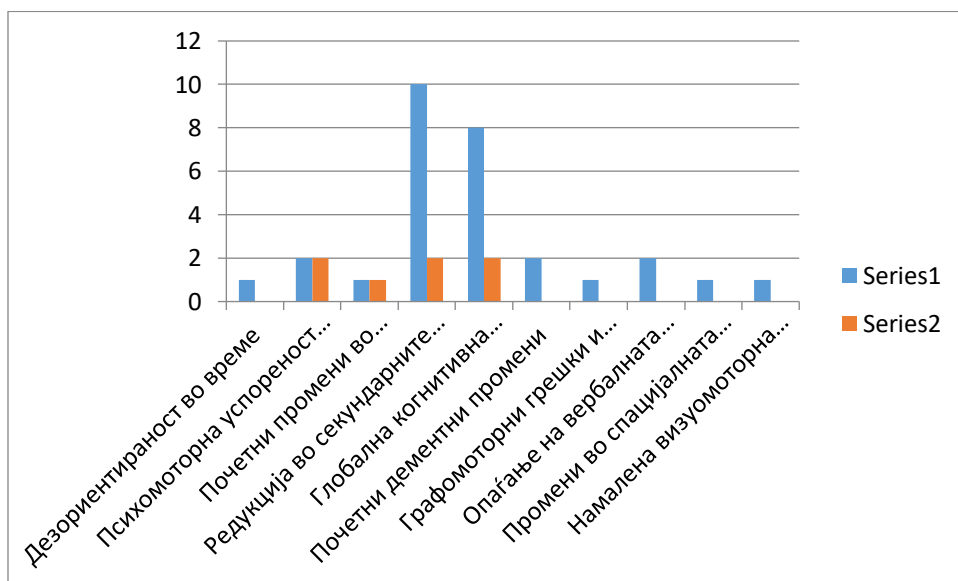
Графички приказ на видови на психолошки промени кај болнисо паркинсонова болест



Series 1 – мажи

Series 2 – жени

Графички приказ на видови на психолошки промени кај болнисо паркинсонизам



Series 1 – мажи

Series 2 – жени

## Дискусија

Психомоторната успореност и депресија означува забавеност во моториката и симптомина депресија како што е безволност, повлеченост во себе, губиток на

иницијативата и губиток на интересот. Редукција на конструкционата праксија преставува редукција на визуелната перцепција, перцептивна организација и анализа, две димензии преставува реова комплексна фигура која пациентот не може соодветно да ја прецрта, а во три димензии пациентот не може да ги склопи коцките од тестот. Визуелната ретенција преставува визуелно помнење, неможност да се запамети презентираниот слика по сеќавање. Секундарна мнестичка редукција преставува отежната способност за ново учење, на ново научен вербален материјал, намалено помнење и евокација (присеќавање) на ново научен материјал. Глобална когнитивна редукција преставува намалена спацијална когниција, оштетени говорно јазични функции, редуцирани мнестички способности, намалено внимание и намалени егзекутивни функции. Намалена визуомоторна спретност се јавува поради треморот кај пациентите. Дизартричен говор е неуреден говор каде има пореметување на ритмот и темпото во говорот, а при диспрозоодија нарушена е мелодијата на говорот. При дезориентираност во време пациентот не дава точни податоци за датум, месец, година, ден од недела и годишно време, додека при просторна дезориентација не дава точни податоци за град, држава, населба, спрат на кои живее и каде моментално се наоѓа. Графомоторни грешки или дисторзии преставува лоша визуелна перцепција. Во вербална флуентност пациентот кажува зборови на буквата с, к и л, при што флуентноста е намалена кога пациентот не може да се присети на зборови (кои почнуваат на буквата с, к и л). Егзекутивните способности се однесуваат на сите способности кои водат кон поведење насочено кон одредена цел, во егзекутивни функции спаѓаат способности за формулирање на цели, планирање, преведување на планот во акција и способност за корегирање.

Roberta Biundo et al. нашле дека лесното когнитивно засегање и деменцијата се меѓу најчестите симптоми на паркинсоновата болест. Губитокот на нигростријаталните допамински неврони, холинергичните проекции, лимбичките и кортикалните алфа синуклеински леви боди телца се асоцирани со когнитивна и моторна детериорација. (1)

Во оваа студија однаправените невропсихолошките тестирања во групата на болнисопаркинсонова болест и паркинсонизам доминантни симптоми се глобалната когнитивна редукција и редукција во секундарните мнестички промени. Со напредување на болеста тие промени стануваат се поизразени, промените се поизразени кај мажите отколку кај жените.

## Литература

1. Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture

Roberta Biundo, Luca Weis & Angelo Antonini

npj Parkinson's disease

2.Евалуација на неврофизиолошко морфолошките наодикај болни со поедини видовипаркинсонизамипаркинсон плус синдроми когнитивни нарушувања,

Игор Петров, Doktorska disertacija, Скопје 2007

## Поглавје 4

### Невропсихолошка евалуација и когнитивно функционирање кај пациенти со епилепсии

#### Вовед

Пациентите со новодијагностицирана епилепсија и со веќе претходно дијагностицирана епилепсија без евалуирани проспективно (новодијагностицираните) и ретроспективно (претходно дијагностицираните) во текот на хоспитализацијата и во текот на амбуантска консултација, клинички, со лабораториски, со неврофизиолошки (ЕЕГ, ЕЕГ по депривација на спиење, видео ЕЕГ) методи и имеџинг (КТ, МР на глава) методи и во одредени случаи со генетско испитување со генетски панел за епилепсија. Според добиентите резултати од ваквата клиничка и параклиничка евалуација се одредуваше

1. типот на епилептичните напади - фокални напади со очувано сознание, фокални напади со засегнато сознание, фокални напади со моторни симптоми и знаци, фокални напади со немоторни симптоми и знаци, генерализирани напади со моторни симптоми и знаци и генерализирани напади со немоторни симптоми и знаци од типот на апсансни напади, напади со непознат почеток кои се манифестираат со моторни или со немоторни симптоми и знаци
2. типот на епилепсијата - фокална епилепсија од фронтален, од темпорален, од окципитален, од париетален церебрален лобус, генерализирана епилепсија, комбинирана фокална и генерализирана епилепсија и непознат тип на епилепсија
3. тип на епилептичен синдром- фокални самилимитирачки епилептични синдроми, генетски генерализирани епилепсии, развојни и епилептични енцефалопатии

#### Материјал и методи

Невропсихолошката евалуација на епилепсиите се вршеше на Клиниката за неврологија со невропсихолошки алатки за евалуација на различни когнитивни домени (говор, меморија, внимание, егзекутивни функции, визуо-спацијални вештини, квоциент на интелигенција, социолошко, емотивно и бихевиорално функционирање) Се користеа стандардизирани прашалици и скали за процена (ММСЕ, МоКа, РАВЛТ, РКФ, часовник, коцки, Бостонски тест, IQ, ступ тест).

Во студијата се вклучени 91 пациент со епилепсија кои се класифицирани во 4 групи и тоа: 20 пациенти со рефракторен тип на фокална епилепсија, без контрола на нападите, 27 пациенти со фокална епилепсија кај кои со антиепилептична терапија е постигната задоволителна контрола на нападите, 21 пациент со епилептични синдроми кои се контролираат со антиепилептична терапија, кои се класифицирани како генетски (идиопатски) генерализирани епилепсии, 23 пациенти со епилептични синдроми кои се од типот на рефрактерни епилептични синдроми.

Со споменатите невропсихолошки алатки при невропсихолошкото тестирање се евалуираше присуството/отсуството на когнитивна дисфункција, а со бихевиорална проценка се евалуираше присуството/отсуството на бихевиорални промени кај личноста.

## Резултати

Според типот на епилепсијата, типот на епилептичниот синдром и според фармакорезистентноста/контролата на нападите пациентите беа поделени во 4 групи.

1. Групата на пациенти со рефрактерен тип на фокална епилепсија ја сочинуваат вкупно 20 пациенти од кои 15 пациенти од женски и 5 од машки пол, на возраст од 19 до 95 год.

Во оваа група когнитивната дисфункција беше регистрирана кај 16 од 20 пациенти, а бихевиорални промени кај 11 од 20 пациенти. Присуството на невропсихолошка дисфункција кај повеќето пациенти со фармакорезистентна фокална епилепсија упатува на негативното влијание на неконтролираните фокални епилептични напади врз невропсихолошкото функционирање во повеќе домени (внимание, мнестично функционирање, визоуспацијална ориентација, праксија, егзекутивно функционирање, како и промени во доменот на емотивното функционирање- иритабилност, хиперсензибилност, анксиозност, депресивност и инсуфициентна социјална интеракција со средината).

2. Групата на пациенти со фокални епилепсии кај кои постои задоволителна контрола на нападите со фармаколошка антиепилептична терапија ја сочинуваат 27 пациенти од кои 14 се од машки, а 13 од женски пол, на возраст од 19 до 80 години.

Во оваа група кај 18 пациенти од 27 не постои невропсихолошка дисфункционалност. Невропсихолошкото тестирање покажа инсуфициентност во повеќе домени на невропсихолошкото функционирање (внимание, мнестично функционирање, визоуспацијална ориентација, праксија, егзекутивно функционирање). Инсуфициентност во когнитивното функционирање е регистрирано само кај 9 од 27 пациенти и тоа кај стари лица со епилепсија кај кои со дијагностичките испитувања беа констатирани церебрални кортикални



редуктивни промени, васкуларни ризик фактори и наод на васкуларни церебрални промени. Во овој дел од групата припадна и пациент со деменција од типот на Алзхајмерова деменција. Во овој случај може да се смета дека во основа и на епилепсијата и на когнитивната дифункција се кортикалните редуктивни промени, васкуларните ризик фактори, како и неврогенеративните промени кај деменцијата. Во овој дел од групата со фокална епилепсија со контрола на нападите, но со инсуфициентно невропсихолошко, когнитивно функционирање припаднаа и пациенти со почеток на епилептични напади уште од периодот на детството, со долготрајност на епилепсијата. Во овој случај може да се смета дека почеток на епилепсија во детство, во периодот на раст и развој воопшто, како и во период на невропсихолошки, когнитивен развој може да има негативно влијание во постигнување на когнитивните капацитети на лицата со епилепсија.

Ако се споредат првата и втората група на пациенти во однос на присуството на инсуфициентно когнитивно функционирање, постои сигнификална разлика меѓу групата со рефрактерна фокална епилепсија и групата со контролирани фокални напади, со сигнификално почесто оштетување во когнитивното функционирање кај пациентите од групата со фармакорезистентна епилепсија. ( Табела 1 и слика 1).

Овие наоди упатуваат дека неконтролираните фокалните епилептичните напади имаат негативно влијани врз когнитивното функционирање.

3. Групата на пациенти со генетски (идиопатски) генерализирани епилепсии се карактеризира со отсуство на церебрална лезија, со фармаколошки контролирани напади. Оваа група ја сочинуваат 21 пациент, од кои 12 од женски и 9 од машки пол, на возраст од 16 до 39 години. Нарушено когнитивно функционирање кај оваа група е регистрирано само кај 2 пациенти, а бихевиорални промени само кај 1 пациент. При тоа се добија податоци дека двата пациенти кај кои невропсихолошкото тестирање покажа лесен пад во когнитивното функционирање повремено ја прекинувале пропишаната антиепилептична терапија, а тоа доведувало до нарушување на претходно постигнатата контрола на нападите. Кај пациентката со бихевиорални промени стануваше збор за почетен избор на антиепилептичен лек со тесен спектар на дејство кој не само што не воспоставил контрола на нападите, туку и ги влошил нападите. Ова почетно влошување во контролата на нападите било корегирано со коректно класифицирање на епилептичниот синдром од типот на генетски генерализирани епилепсии и консекутивна замена на несоодветниот антиепилептичниот лек со антиепилептичен лек од широк спектар на дејство кој воспоставил потполна контрола на нападите.

Иако овој тип на епилептични синдроми може да почнат во детство, во адолесценција ( во период на раст и развој) и во млада адултна возраст, правилно селектирана антиепилептична терапија од широк спектар на дејство може да воспостави потполна контрола на нападите.

Според резултатите од ова група произлегува дека нелезионелниот тип на епилепсија и контролата на нападите со соодветно селектирање на антиепилептична терапија со широк спектар на дејство влијае позитивно во смисла на очување на уредно невропсихолошко, когнитивно функционирање.

4. За разлика од синдромот на генетски (идиопатски) генерализирани епилепсии, во оваа група се епилептични синдроми од типот на развојни епилептични енцефалопатии кои се фармакорезистентни на антиепилептичната терапија и кои се карактеризираат со коморбидитети од типот на интелектуална попреченост. При тоа кај овие синдроми може да постои церебрална лезија која е причински поврзана и со епилепсијата и со интелектуалната попреченост. Но има и случаи каде не постои церебрална лезија, а се откриваат метаболни нарушувања или генетски мутации кои се причински поврзани со епилепсија и со коморбидитети (интелектуална попреченост, аутистичен спектар на растројства и бихевиорални промени). Во оваа група се вклучени 23 пациенти, 13 од женски и 10 од машки пол, на возраст од 14 до 46 год. Во оваа група се вклучени 12 пациенти со развојни епилептични енцефалопатии, од кои 3 се дијагностицирани како туберозна склероза, и 1 со миоклонично атонична епилепсија. Во оваа група се вклучени и 6 пациенти со епилепсија и церебрална парализа. Во оваа група се вклучени 4 пациенти со синдромот на Lennox-Gastauti еден пациент со епилепсија и аутистичен спектар на растројство.

Во оваа група од 23 пациенти, невропсихолошкото тестирање регистрираше интелектуална попреченост и инсуфициентно когнитивно функционирање кај 21 пациент, а кај 2 пациенти бихевиорални промени.

Ако се споредат резултатите од невропсихолошкото тестирање на пациентите од третата групата на епилептични синдроми кои реагираат на антиепилептична терапија и пациентите од четвртата група на епилептични синдроми со резистентни на терапија напади, се добива сигнификантна разлика. Когнитивната дисфункција е исклучителен наод во третата група на ГГЕ, а вообичаен наод кај четвртата група на епилептични синдроми со развојни и епилептични енцефалопатии.

Оваа сигнификантна разлика во наодите од когнитивното функционирање меѓу 3. и 4. група повторно упатува на значењето на контролата на нападите за да се воспостави и одржи уредно когнитивно функционирање. Кај развојните епилептични енцефалопатии дури и отсуството на церебрална лезија, а присуството на епилептигена активност е доволно за да предизвика интелектуална попреченост и инсуфициентно когнитивно функционирање. (Табела 1, Слика 2)

#### Дискусија и заклучок

Според резултатите од невропсихолошкото тестирање кај лицата со епилепсија, може да се очекува дека контролата на нападите кај фокалните и генерализирани епилепсии ќе има поволен ефект врз когнитивното функционирање, додека

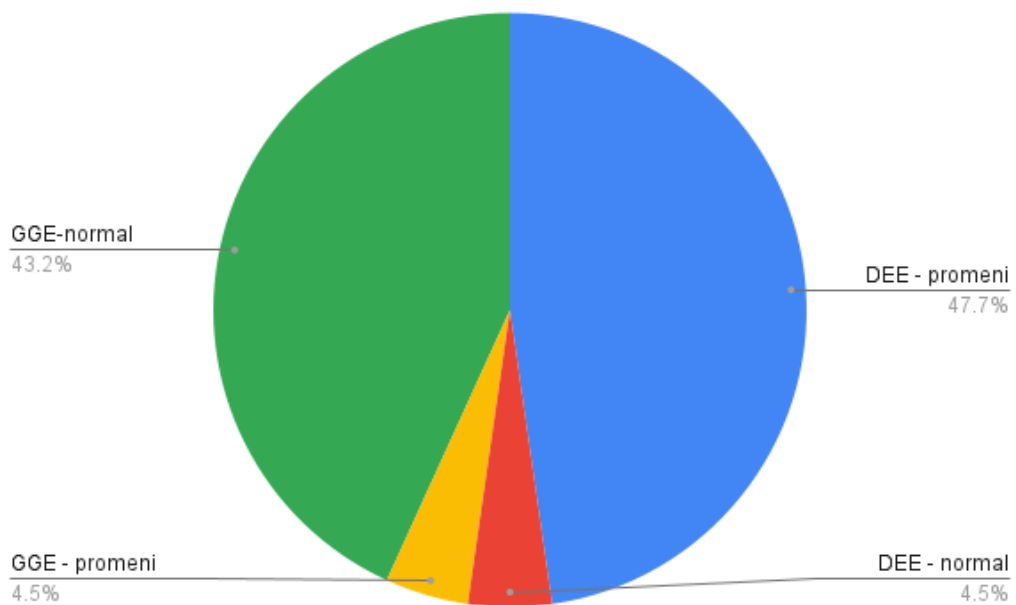
фарнакорезистентноста ќе има неповолно влијание со нарушување на повеќе домени на когнитивно функционирање.

Од резултатите произлегува дека лицата со нелезионални епилепсии со контрола на нападите најчесто имаат уредно когнитивно функционирање, додека лезионалните и фармакорезистентни епилепсии имаат најчесто негативно влијание на когнитивното функционирање. Резултатите покажуваат дека лезионалните епилепсии, како и нелезионалните епилепсии, зависно од контролата на нападите може да имаат негативен ефект врз когнитивното функционирање кај активната епилепсија, додека кај контрола на нападите когнитивното функционирање останува зачувано. Затоа ефективниот третманот на епилепсијата не само што ги превенира нападите, туку влијае позитивно на зачувување на уредното невропсихолошко функционирање и подобрување на квалитетот на животот на лицата со епилепсија.

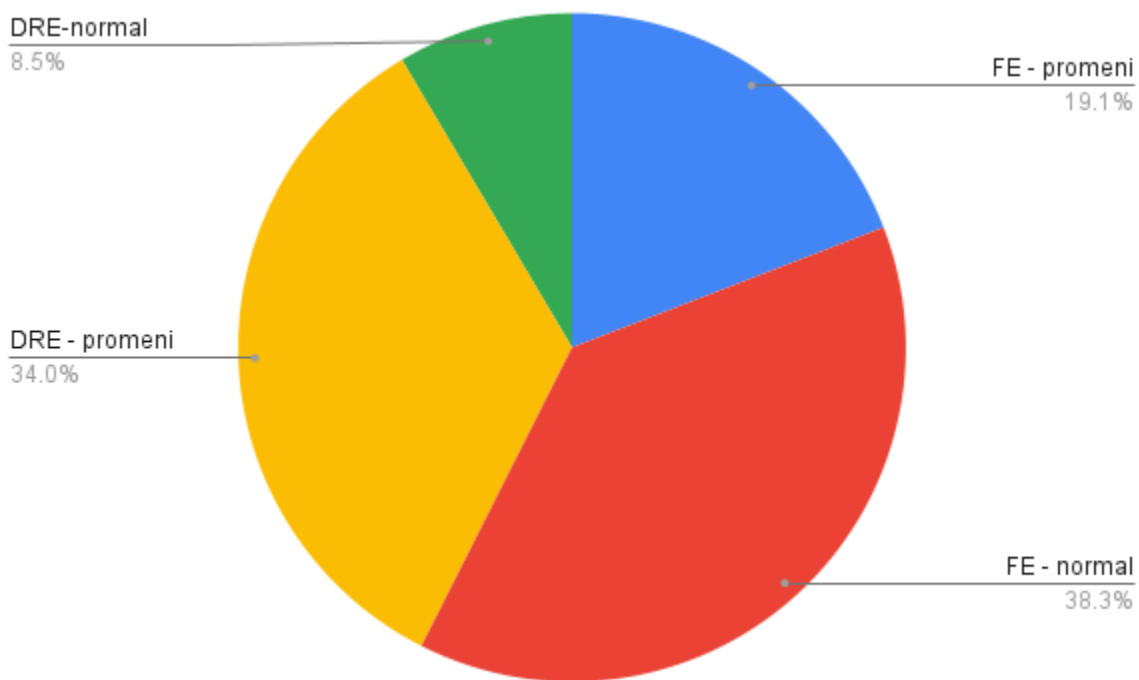
Табела 1 ( статистичка значајност на разликите  $p < 0,05$ )

|        | <b>Тип на епилепсија</b><br><b>ФЕ- фокална епилепсија</b><br><b>со контрола на напади</b><br><b>ДРЕ- рефракторна</b><br><b>фокална епилепсија</b>               | Когнитивни промени | Испитани пациенти |
|--------|---|--------------------|-------------------|
|        | ФЕ (FE)   | 9                  | 27                |
|        | ДРЕ (DRE)   | 16                 | 20                |
|        |   |                    |                   |
|        |   |                    |                   |
| pValue | 0.0003466193511   |                    |                   |
|        |   |                    |                   |
|        |   |                    |                   |
|        |   |                    |                   |
|        | <b>Тип на епилептичен синдром</b><br><b>ГГЕ-генетски</b><br><b>генерализирани</b><br><b>епилепсии</b><br><b>ДЕЕ- рефрактерни</b><br><b>епилептични синдроми</b> | Когнитивни промени | Испитани пациенти |
|        | ГГЕ (GGE)   | 2                  | 21                |
|        | ДЕЕ (DEE)   | 21                 | 23                |
|        |   |                    |                   |
|        |   |                    |                   |

|        |                  |  |
|--------|------------------|--|
| pValue | 0.00003085532743 |  |
|--------|------------------|--|



Слика 1



Слика 2

## Литература

1. Fisher RS, et al Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276060.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276062; PMCID: PMC5386840.2.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30879893; PMCID: PMC6459001.4. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.5. United Nations General Assembly. Progress on the prevention and control of non-communicable diseases. Report of the Secretary-General. [https://ncdalliance.org/sites/default/files/resource\\_files/UNSG%20Report%20on%20NCDs%20December%202017%20A.72.662%20SG%20report.pdf](https://ncdalliance.org/sites/default/files/resource_files/UNSG%20Report%20on%20NCDs%20December%202017%20A.72.662%20SG%20report.pdf)  
Date: Dec 21, 2017 Date accessed: March 9, 2018
6. Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, Dlugos D, Eichler EE, Epstein MP, Glauser T, Goldstein DB, Han Y, Heinzen EL, Hitomi Y, Howell KB, Johnson MR, Kuzniecky R, Lowenstein DH, Lu YF, Madou MR, Marson AG, Mefford HC, EsmaeliNieh S, O'Brien TJ, Ottman R, Petrovski S, Poduri A, Ruzzo EK, Scheffer IE, Sherr EH, Yuskaitis CJ, Abou-Khalil B, Alldredge BK, Bautista JF, Berkovic SF, Boro A, Cascino GD, Consalvo D, Crumrine P, Devinsky O, Dlugos D, Epstein MP, Fiol M, Fountain NB, French J, Friedman D, Geller EB, Glauser T, Glynn S, Haut SR, Hayward J, Helmers SL, Joshi S, Kanner A, Kirsch HE, Knowlton RC, Kossoff EH, Kuperman R, Kuzniecky R, Lowenstein DH, McGuire SM, Motika PV, Novotny EJ, Ottman R, Paolicchi JM, Parent JM, Park K, Poduri A, Scheffer IE, Shellhaas RA, Sherr EH, Shih JJ, Singh R, Sirven J, Smith MC, Sullivan J, Lin Thio L, Venkat A, Vining EP, Von Allmen GK, Weisenberg JL, Widdess-Walsh P, Winawer MR. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013 Sep 12;501(7466):217-21. doi: 10.1038/nature12439. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23934111; PMCID: PMC3773011.
7. Kanner AM, Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, Meador K. Cognitive disorders in epilepsy I: Clinical experience, real-world evidence and recommendations. *Seizure*. 2020 Dec;83:216-222. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.009. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33127274.
8. Helmstaedter C, Witt JA. How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy. Looking back and into the future. *Seizure*. 2017 Jan;44:113-120. doi: 10.1016/j.seizure.2016.09.010. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27789166.
9. Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, Kanner AM, Meador KJ. Cognitive disorders in epilepsy II: Clinical targets, indications and selection of test instruments. *Seizure*. 2020 Dec;83:223-231. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.031. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33127263.
10. Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy". *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Jan;24:11-14. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.023. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31926847.

## Поглавје 5

### Нарушување на когнитивните функции кај мултипла склероза

Мултипла склероза (МС) е автоимуно заболување, чии главни обележја се инфламација, демиелинизација и невродегенерација кои предизвикуваат оштетување на белата и сивата маса во централниот нервен систем (ЦНС).

Болеста е хетерогена, со широк спектар на клинички манифестации како замор, слабост, спастичитет, проблеми со движењето и одржувањето на рамнотежата, сфинктерна дисфункција, сензитивни симптоми, нарушување на видот, тремор и депресија.

Когнитивното оштетување, или когнитивно нарушување, е чест симптом на болеста.<sup>1</sup> Тоа е значајно за многу аспекти на квалитетното живеење, како што се професијата, секојдневните активности, способноста за возење, социјалното живеење, позитивните ефекти на физикалниот третман и рехабилитацијата.<sup>2</sup>

Комплексното внимание, брзината на обработка на информации, вербалната и визуелно-просторната меморија и извршните, егзекутивните функции се често засегнати кај болните со МС, додека интелигенцијата, јазикот, семантичката меморија и опсегот на внимание обично се зачувани.

Нарушување, оштетување на когнитивните функции е присутно кај 40-60% од болните со МС, според некои и до 80%, што сериозно влијае на сите аспекти од животот на оваа популација на болни.<sup>2-5</sup>

Првите знаци на когнитивна дисфункција веќе може да се детектираат при почетокот на болеста.<sup>6-10</sup> Во подоцнежните фази, со нејзината прогресија дисфункцијата напредува во однос и на преваленцата и на интензитетот.<sup>11</sup>

40% од новодијагностицираните болни со клинички изолиран синдром (CIS) и релапсирачко ремитентна МС (PP) веќе имаат одредено засегање на когнитивните функции, а до 60% кај оние со секундарно прогресивна МС (СП).<sup>12,13</sup>

Евалуацијата на когнитивното функционирање кај болните со мултипла склероза на Клиниката за неврологија е направено во различни периоди/стадиуми од нивната болест, делумно заради нивни поплаки за променето, намалено расположение, неефикасност, забораеност (кои и не се добар показател за когнитивното нарушување, а нивните резултати се во корелација главно со депресивни симптоми).<sup>14,15</sup> Дел од нив се евалуирани и поради забележани отстапувања низ прогресијата на болеста кои ја попречуваат нивната брзина, функционалност и ефикасност.

Некои од болните, кај кои се забележани поголеми, повпечатливи отстапувања, се следени преку ретестирања.

Проспективно и ретроспективно се евалуирани 17 болни со мултипла склероза, чија просечна возраст е 49 години, а просечно поминато време од дијагнозата на болеста е 13 години.

Според клиничката форма, фенотипот на болеста кој го прикажуваат: со релапсирачко ремитентна (РР) форма на болеста се 7, со просечна возраст од 47,6 год., и просечно поминато време од дијагнозата на болеста 17,3 години.

Еден болен веќе при поставувањето на дијагнозата е со секундарно прогресивна (СП) форма, а 5 при дијагнозата имаат РР форма, а со развојот и прогресијата на болеста преминуваат во СП форма на истата, и нивната просечна возраст е 48,5 години, со поминати 14,5 год. од поставувањето на дијагнозата.

Прогресивна манифестација на болеста од почетокот, т.е. примарно прогресивна (ПП) форма имаат од почетокот 4 болни, чија просечна возраст е 51 год., со најкратко време – 4,5 год. од поставувањето на дијагнозата.

Батеријата на тестови кои се користени при невропсихолошката евалуација ги вклучува:

- најчесто применуваниот Мини ментал тест (Mini mental state examination-MMSE)-тестови за ориентација, внимание, меморија, јазични и визуелно-просторни вештини,

- Векслеров индивидуален тест за интелигенција (Wechsler Adult Intelligence Scale-WAIS-R)-IQ тест дизајниран за мерење на интелигенцијата и когнитивните способности-различни функции на меморијата кај возрасни и постари адолесценти,

- тест на часовник (Clock drawing test-CDT)-цртање на часовникот кое се користи за скрининг за когнитивно оштетување и деменција, и како мерка за просторна дисфункција и занемарување (неглект),

- Аденбрукот тест (Addenbroke cognitive examination-ACE-R)-тестирање пет когнитивни домени: внимание, меморија, флуентност, јазик и визуопросторна обработка,

- Реј-Остерит комплексна фигура (ROCF Rey–Osterrieth complex figure test) за евалуација на визуопросторни способности, меморија, внимание, планирање, работна меморија, егзекутивни функции,

- Рејов тест за аудитивно вербално учење и помнење (RAVLT- The Rey Auditory Verbal Learning Test) со процена на широк спектар на функции- краткорочна аудитивно-вербална меморија, стапка на учење, стратегии за учење, ретроактивно и проактивно мешање, процесите на меморирање, задржување на информации и разлики помеѓу учењето),

- тест на вербална флуентност (VFT-verbal fluency test), Бостонски тест за именување (BNT-Boston Naming Test) за говорни и јазични нарушувања.

Применетите алатки кај сите болни откриваат редукција во мнестичкото функционирање, и тоа функциите за кои се смета дека карактеристично се афектирани кај МС.

Намален е капацитетот за визуелна ретенција, визуелното помнење и опаѓање на истото при евокација, при повторување на новонаучениот вербален материјал.

Кај болните со прогресивна форма на болеста, кои имаат и повисок ЕДСС (EDSS-Expanded Disability Status Scale-ја одредува инвалидноста) и кои се со намалена моторна спретност, отежнато се изведуваат активностите за кои е

потреба фина моторика. Кај нив е забележано оштетување на способноста за визуопросторна анализа и организација, визуомоторна спретност, како и говорни нарушувања - фонемска артикулација и намалена флуентност.

Кај еден од болните со СП на болеста, се регистрирани промени и во временската ориентација, со намалени увид и критичност, интензивна редукција на мнестичките функции во сферата на помнењето, промени во сите испитувани модалитети за спацијалната когниција, промени во говорно-јазичниот статус, и со изразен пад на вербалната флуентност.

Кај скоро сите болни се регистрирани промени и на бихејвиорален план, во смисол на зголемена сензитивност и депресивна симптоматологија.

Резултатите од евалуацијата кои ги покажуваат болните го потврдуваат она на што укажуваат публикуваните истражувања, дека когнитивното засегање е заедничко за сите болни со МС, од самиот нејзин почеток, како и во првите 10 години.

За време на раната фаза на МС, болните може да покажат недостаток во вниманието, брзината на обработка, работната меморија, вербалното и визуелното учење и меморијата, извршното функционирање и вербалната флуентност. Со текот на времето, овие оштетувања можат да станат позначајни, и сè повеќе индивидуи покажуваат когнитивно засегање.<sup>16-18</sup>

Во подоцнежните фази на болеста, преваленцата и интензитетот на когнитивното оштетување се најчести и најизразени кај болните со секундарна прогресивна (СП) и примарно прогресивна форма (ПП) на болеста.<sup>6,16, 19,20</sup>

Проспективна студија за когнитивните перформанси на испитувани болни со МС, известува дека оние кои развиваат примарно прогресивна форма на болеста (ПП) постигнуваат пониски скорови на тестовите за интелигенција во однос на контролната група и до 20 години пред првите симптоми на прогресија.

При долгорочно следење на когнитивното функционирање кај овие болни, степенот на физичката попреченост, прогресивниот тек на болеста, и повисока возраст го предвидуваат степенот на когнитивното опаѓање, а ограничувањата на професионалните способности и социјалната активност на болните се во корелација со степенот на когнитивниот пад независно од физичката онеспособеност.<sup>21</sup>

Како што е претходно наведено, најчесто погодени когнитивни функции кај МС се обработката, процесирањето на информации и меморијата.<sup>1,22</sup>

Намалена брзина на процесирање на информациите е карактеристика на когнитивниот дефицит кај болните со МС,<sup>1,22,23,24,25</sup> кој се детектира и кај новодијагностицирани пациенти со релапсирачко-ремитентна форма на болеста (РР),<sup>25</sup> но и кај клинички изолиран синдром (CIS)<sup>26, 27</sup> и радиолошки изолираниот синдром (RIS).<sup>28</sup>

Брзината на обработка на информациите, процесирањето, е основата на повисоките когнитивни функции, забавеноста влијае на пониските функции, како промени во способноста за учење на нови содржини. Когнитивната брзина е



примарниот фактор кој влијае на секојдневните активности и активното учество во истите.<sup>29, 30</sup>

Сепак, како и сите останати симптоми на болеста, когнитивното оштетување е многу променливо, и во интензитетот, и во брзината и обемот на прогресијата. Процентата на когнитивното функционирање во раните фази на болеста покажува дека не само што ги идентификува поединците со когнитивно оштетување, туку може да го предвиди обемот на идните оштетувања, ограничувањата и прогресијата на болеста. Всушност, когнитивните релапси може да се појават независно од сензомоторните промени или субјективните когнитивни дефицити.<sup>13,31,32</sup>

Раната процена на когнитивните способности може да помогне во препознавањето на активноста на болеста и рани, навремени и соодветно насочени насоки на лекувањето.<sup>33</sup>

Кај некои болни когнитивното опаѓање може да биде побрзо, кај некои поспоро, некои промени може да бидат релативно благи и лесно да се компензираат, додека други може да влијаат на функционирањето во клучните области од секојдневното живеење, како професијата, возењето, деловната способност.

Поради тоа, се наметнува потреба за навремено откривање и процена на оштетувањата, и доколку е можно нивно поправање, со цел сочувување на функционалноста на индивидуата.

## Литература

1. Chiaravalloti ND and DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151.
2. Zhang X, Zhang F, Huang D, et al. Contribution of gray and white matter abnormalities to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 46.
3. Trapp BD, Ransohoff R and Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: Relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 295–302.
4. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685– 91.
5. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692– 6.
6. [3] Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:443–6.
7. [4] Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:1002–10.
8. [5] Zivadinov R, De Masi R, Nasuelli D, Bragadin LM, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, et al. MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2001;43:272–8.
9. [6] Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100–6.

10. [7] Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:1004–10.
11. Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:38–43.
12. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Multiple sclerosis*. 2010;16:1474-82.
13. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2006;12:549-58.
14. DeLoire MSA, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler* 2006;12:445–52.
15. Benedict RHB, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, et al. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003;9:95–101.
16. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1157–1159.
17. Wybrecht D, Reuter F, Pariollaud F, et al. New brain lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis: a ten-year longitudinal study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0184650.
18. Rojas JI, Murphy G, Sanchez F, et al. Thalamus volume change and cognitive impairment in early relapsing–remitting multiple sclerosis patients. *Neuroradiol J*. 2018;31(4):350–355.
19. Johnen A, Landmeyer NC, Burkner P-C, et al. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 83: 568–578.
20. Bergendal G, Fredrikson S and Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: An 8-year longitudinal study. *Eur Neurol* 2007; 57: 193–202.
21. (14. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602–1606.
22. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 721–733.
23. Bergendal G, Fredrikson S and Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: An 8-year longitudinal study. *Eur Neurol* 2007; 57: 193–202.
24. Denney DR, Lynch SG and Parmenter BA. A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Speed matters. *J Neurol Sci* 2008; 267: 129–136.
25. Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleynhens K, et al. Reduced information processing speed as *primum movens* for cognitive decline in MS. *Mult Scler* 2015; 21: 83–91.
26. Hynčicova E, Vyhnalek M, Kalina A, et al. Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *J Neurol* 2017; 264: 482–493.
27. Diker S, Has AC, Kurne A, et al. The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10: 14–21.

28. Labiano-Fontcuberta A, Martinez-Gines ML, Aladro Y, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2016; 22: 250–253.
29. Chiaravalloti ND, Moore NB, Nickelshpur OM, et al. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology* 2013; 81: 2066–2072.
30. Goverover Y, Strober L, Chiaravalloti N, et al. Factors that moderate activity limitation and participation restriction in people with multiple sclerosis. *Am J Occup Ther* 2015; 69: 6902260020.
31. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, et al. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1035–1037.
32. Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, et al. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 1745–1752.
33. Gromisch, E. S., & Dhari, Z. (2021). Identifying Early Neuropsychological Indicators of Cognitive Involvement in Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 17, 323–337.

**Табела на Истражувачи учесници во проектот**

| <b>Истражувачи</b>                                       | <b>Телефон</b> | <b>E-mail</b>  | <b>Потпис</b>                |
|--|----------------|--|------------------------------|
| Главен истражувач:<br>Проф д-р Гордана Китева-Тренчевска | 070 688138     | <a href="mailto:gordana.kiteva.trenchevska@medf.ukim.edu.mk">gordana.kiteva.trenchevska@medf.ukim.edu.mk</a><br><a href="mailto:g.kiteva.trencevska@gmail.com">g.kiteva.trencevska@gmail.com</a> | Гордана Китева-Тренчевска    |
| Истражувач:<br>Проф д-р Дијана                           | 070370664      | <a href="mailto:d.nikodijevik@yahoo.com">d.nikodijevik@yahoo.com</a>   | Дијана Никодијевиќ           |
| Истражувач:<br><br>Проф Др Наталија                      | 075745091      | <a href="mailto:natalijabaneva@yahoo.com">natalijabaneva@yahoo.com</a>   | Наталија Долненец Банева     |
| Истражувач:<br>Проф др Анита                             | 071387322      | <a href="mailto:anita70mk@yahoo.com">anita70mk@yahoo.com</a>   | Аните Арсовска               |
| Истражувач:<br>Проф д-р Игор                             | 075464251      | <a href="mailto:neuromed211@yahoo.com">neuromed211@yahoo.com</a>   | Игор Петров                  |
| Истражувач:<br>Проф др Емилија                           | 070338372      | <a href="mailto:emilicvetkovska@gmail.com">emilicvetkovska@gmail.com</a>   | Емилија Цветковска           |
| Истражувач:<br>Проф др Драгана Петровска-Цветковска      | 078451550      | <a href="mailto:drdragana76@gmail.com">drdragana76@gmail.com</a>   | Драгана Петровска Цветковска |
| Истражувач:  | 078444161      | <a href="mailto:dr_barbov@yahoo.com">dr_barbov@yahoo.com</a>   | Иван Барбов                  |

|                           |           |   |                   |
|---------------------------|-----------|---|-------------------|
| Доц др Иван Барбов        |           |   |                   |
| Доц д-р Николина Тановска | 070370638 | <u><a href="mailto:n_tanovska@yahoo.com">n_tanovska@yahoo.com</a></u>           | Николина Тановска |
| Доц д-р Габриела Новотни  | 075432661 | <u><a href="mailto:gabinovotni@gmail.com">gabinovotni@gmail.com</a></u>         | Габриела Новотни  |
| Доц Д-р Игор Кузмановски  | 070234238 | <u><a href="mailto:igorkuzmanovski@yahoo.com">igorkuzmanovski@yahoo.com</a></u> | Игор Кузмановск   |