ISSN 1311-8641

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Издание на Българското дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

ТОМ 3 / БРОЙ 4
ДЕКЕМВРИ, 2003

VOLUME 3 / NUMBER 4
DECEMBER, 2003

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Съвременни аспекти в патоморфологията на множествената склероза
И.Петров 222

Оценка на рисковите фактори и алгоритъм за предвиждане на вероятността от първи мозъчен инсулт
И.Стойков, Цв.Цанкова, М.Даскалов, Я.Христов, П.Стаменова 225

Магнитна стимулация - част 1
Б.Ишпекова, Н.Мурадян 229

Магнитна стимулация - част 2
Б.Ишпекова, Н.Мурадян 235

Болест на Wilson
И. Миланов 244

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Синдроми на очедвигателните нарушения при болни с множествена склероза
С.Чернишкова 249

Ендоваскулярно лечение на екстракраниални мозъчни съдове
И.Петров, Ю.Джорова, Л.Гроздински, П.Шотекова, Л.Трайков, Петрова, Ш.Мехрабиан, Т.Захариев, Ал.Чирков 253

VPA/CBZ конверсия като монотерапия при неадекватно контролирани новодиагностицирани епилепсии
М.Рашева, Л.Харалампов 257

CONTENTS

REVIEWS

Modern aspects in the pathomorphology of multiple sclerosis
I.Petrov 222

Assessment of the risk factors and algorhythm for prediction of the probability of first stroke
I.Stoikov, Tz.Tzankova, M.Daskalov, J.Hristov, P.Stamenova 225

Magnetic stimulation - part 1
B.Ishpekova, N.Muradyan 229

Magnetic stimulation - part 2
B.Ishpekova, N.Muradyan 235

Wilson disease
I. Milanov 244

ORIGINAL PAPERS

Syndromes of ocular motility disorders in multiple sclerosis patients
S.Chernishkova 249

Endovascular treatment of extracranial cerebral vessels
I.Petrov, J.Jorgova, L.Grozdinski, P.Shotekov, L.Traykov, J.Petrova, Sh.Mehrabian, T.Zakuriev, Al.Chirkov 253

Conversion from Carbamazepine (CBZ) to Valproic acid (VPA) monotherapy in inadequately controlled patients with recently diagnosed epilepsies
M.Rascheva, L.Haralanov 257



Късни моторни усложнения на Паркинсоновата болест

PK-Merz® таблетки – доказано лечение при L-dopa индуцирани дискинезии



PK-Merz®

Глутаматният Антагонист

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Издание на Българското дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Алексиев А.	София
Байкушев С.	Пловдив
Белопитова А.	София
Божинов Ст.	Плевен
Василева Т.	Пловдив
Велева Ст.	София
Ганева Г.	София
Георгиев Д.	София
Герасимов Б.	София
Григорова О.	София
Делева Н.	Варна
Дренски В	Варна
Захариев З.	Пловдив
Иванова А.	София
Ишпекова Б.	София
Йотова Р.	София
Колев О.	София
Ключуков М.	София
Манчев И.	Ст.Загора
Миланов И.	София
Минчев Д.	Варна
Никоевски Н.	София
Петров И.	София
Попова М.	Плевен
Рашева М.	София
Хавезова А.	Варна
Хаджиев Д.	София
Хаджипетрова Е.	Пловдив
Цанкова Ц.	София
Цветанова Е.	София
Чавдаров Д.	София
Чалманов В.	София
Чалъкова Н.	Пловдив
Шотеков П.	София
Янчева С.	София

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ
Д.Чакъров, П. Стаменова, И. Велчева

СЕКРЕТАР
М. Даскалов

EDITORS

Alexiev A.	Sofia
Baykushev S.	Plovdiv
Belopitova L.	Sofia
Bojinov St.	Pleven
Vassileva T.	Plovdiv
Veleva St.	Sofia
Ganeva G.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B	Sofia
Grigorova O.	Sofia
Deleva N.	Varna
Drensky V.	Varna
Zahariev Z.	Plovdiv
Ivanova L.	Sofia
Ishpekova B.	Sofia
Iotova R.	Sofia
Kolev O.	Sofia
Kyuchukov M.	Sofia
Manchev I.	St. Zagora
Milanov I.	Sofia
Minchev D.	Varna
Nikoevsky N.	Sofia
Petrov I.	Sofia
Popova M.	Pleven
Rasheva M.	Sofia
Havezova L.	Varna
Hadjiev D.	Sofia
Hadjipetrova E.	Plovdiv
Tzankova Tz.	Sofia
Tzvetanova E.	Sofia
Chavdarov D.	Sofia
Chalmanov D.	Sofia
Chalakova N.	Plovdiv
Shotekov P.	Sofia
Yancheva S.	Sofia

EDITORS IN CHIEF
D. Chakarov, P. Stamenova, I. Velcheva

SECRETARY
M. Daskalov

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Българското дружество по неврология и публикува статии от всички области на неврологията. Списанието съдържа следните рубрики:

-Редакционни статии с малък об3 страници. Възлага се от Редколегията.

-Оригинални статии - до 8 страници, включително библиография, фигури, илюстрации. Към всяка статия се изисква резюме на български и английски език общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница.

Резюмето трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати. Последват се до 6 ключови думи.

Оригиналните статии включват кратък увод, изложение, методи, резултати, обсъждане и изводи.

Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, научните академични степени и местоработата, адрес за кореспонденция с телефон, факс и e-mail.

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

-Информации и резенции на книги : Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация , предстоящи събития.

-Страница на читателя. Помещават се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми .

Статиите трябва да бъдат представени на дискета, записана на редакторска програма

Word 6/Windows 96 или Word 7/ Windows 98, с един екземпляр разпечатка

Таблиците се представят на отделен лист, номерирани, като в текста се отбелязва мястото им. Таблиците да имат кратко заглавие.

Илюстрациите / фигури, диаграми, формули/ трябва да са готови за непосредствено полиграфическо възпроизвеждане. Текстовите под фигурите се представят на отделен лист.

Препоръчва се да се отпечатат на отделен лист. Авторите да се подредят по азбучен ред, като в началото се изброяват цитираните по кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят пълно. В текста цитираните автори да се представят с поредния номер от списъка. Данните в списъка се представят по следния начин:

Статия от списание : Автор /и/, Заглавие на статията. Заглавие на списанието / съкратено по Index medicus/, том, година на издаване, номер на книжката, страница / от-до/. Пример : Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

Книга : Автор /и/ , Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, страници /от-до/.Пример : Calligaro,K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease.Philadelphia-New York, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217.

Публикации от сборник : Автор /и/. Заглавие/ - В: Заглавие на сборника. Издател /и/. Местоиздаване, година на издаване, страница / от-до/. Пример : Binnie, C. , Jeavsons , .M. Photosensitive epilepsies. In : Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence , eds. J.Roger, M. Bureau, Ch.Dravet, F.E. Dreifuss, A.Perret , P.Wolf. London, John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Авторите подписват декларация, че предоставеният материал не е предложен за печат на друго място.

Предоставените материали и описаните в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти

При съмнителните употребените за лечение средства трябва да бъде подписано от всички автори.

Ръкописите в два екземпляра (или един екземпляр и дискета) изпращайте на адрес :

София 1504, ул. " Бяло море " № 8
МБАЛ " Царица Йоанна" - ЕАД Клиника по неврология
Проф. П.Стоименова

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It will consider for publication papers in neurology and related areas in the following categories:

-Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board

-Original papers - up to 8 pages, including tables, figures and references. An abstract in Bulgarian and English up to 40 rows on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords.

The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references.

The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

-Book reviews and information. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in neurology

-Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems

-The manuscripts should be submitted on diskette / 3.5 inch/ using Word 6/Windows 96 or Word7/Windows 98 with a printed copy

The tables should be presented on separate sheets with a short heading

The illustrations /figures, diagrams, formules/ should be ready for reproduction.

Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper .

References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers . In the text the authors should be indicated by the number from the reference list

The reference should be presented as follows:

Journal paper : (1) author(s), (2)title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus), (4) volume, (5) year of publication, (6) journal number , (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

Book : (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication , (6) pages. Example : Calligaro,K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease.Philadelphia-New York, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217.

References to books : (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example : Binnie, C. , Jeavsons , .M. Photosensitive epilepsies. In : Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence , eds. J.Roger, M. Bureau, Ch.Dravet, F.E. Dreifuss, A.Perret , P.Wolf. London, John Libbey & Company, Ltd. 1992, 299-305.

The articles are considered for publication on the understanding that the presented material has not been published or is being submitted elsewhere before appearing in BULGARIAN NEUROLOGY.

Authors should indicate that ethical approval of the study was granted and that informed consent was given.

All authors should approve and sign the final manuscript.

Manuscript with one copy (on a diskette and a copy) should be sent to the following address:

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Belo more str.
Department of Neurology University Hospital „Queene Joanna"
Prof. P. Stoimenova

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ
Съвременни аспекти в патоморфологията на множествената склероза
И.Петров 222

Оценка на рисковите фактори и алгоритъм за предвиждане на вероятността от първи мозъчен инсулт
И.Стайков, Цв.Цанкова, М.Даскалов, Я.Христов, П.Стаменова 225

Магнитна стимулация - част 1
Б.Ишпекова, Н.Мурадян 229

Магнитна стимулация - част 2
Б.Ишпекова, Н.Мурадян 235

Болест на Wilson
И. Миланов 244

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
Синдроми на очедвигателните нарушения при болни с множествена склероза
С.Чернишкова 249

Ендоваскуларно лечение на екстракраниални мозъчни съдове
И.Петров, Ю.Йоргова, Л.Гроздински, П.Шотеков, Л.Трайков, Петрова, Ш.Мехрабиан, Т.Захариев, Ал.Чирков 253

VPA/CBZ конверсия като монотерапия при неадекватно контролирани новодиагностицирани епилепсии
М.Рашева, Л.Харалапов 257

Продължително лечение на парциалните епилепсии с Gabapentin - ефективност и безопасност
М.Рашева, П.Стаменова 260

Върху топичната стойност и патогенезата на вертикалния придобит махалообразен нистагъм с принос на три случая
Р.Икономов, И.Петров, К.Цаловски, К.Костов 265

Х-доминантна болест на Шарко-Мари-Тут - конексинопатия при български фамилии
В.Гергелчева, И.Търнев, Б.Ишпекова, А.Йорданова, Н.Иванова, И.Кременски, А.Белопитова 268

Диагностична стойност на бронхоалвеоларен лаваж при неврологични и неврохирургични пациенти със съмнение за вентилатор-асоциирана пневмония
В.Платиканов, В.Андреев, А.Кърчева, П.Божинов 272

CONTENTS

REVIEWS
Modern aspects in the pathomorphology of multiple sclerosis
I.Petrov 222

Assessment of the risk factors and algorhythm for prediction of the probability of first stroke
I.Staikov, Tz.Tzankova, M.Daskalov, J.Hristov, P.Stamenova 225

Magnetic stimulation - part 1
B.Ishpekova, N.Muradyan 229

Magnetic stimulation - part 2
B.Ishpekova, N.Muradyan 235

Wilson disease
I. Milanov 244

ORIGINAL PAPERS
Syndromes of ocular motility disorders in multiple sclerosis patients
S.Chernishkova 249

Endovascular treatment of extracranial cerebral vessels
I.Petrov, J.Jorgova, L.Grozdinski, P.Shotekov, L.Traykov, J.Petrova, Sh.Mehrabian, T.Zahariev, Al.Chirkov 253

Conversion from Carbamazepine (CBZ) to Valproic acid (VPA) monotherapy in inadequately controlled patients with recently diagnosed epilepsies
M.Rascheva, L.Haralanov 257

Long-term treatment with Gabapentin for partial epilepsies - efficacy and safety
M.Rascheva, P.Stamenova 260

About localizing value and pathogenesis of the vertical acquired pendular nystagmus based on three cases
R.Ikonomov, I.Petrov, K.Tzalovski, K.Kostov 265

X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease - connexinopathy in Bulgarian families
V.Guergueltcheva, I.Tournev, B.Ishpekova, A.Jordanova, N.Ivanova, I.Kremensky, I.Belopitova 268

Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage in neurological and neurosurgical patients with suspected ventilator associated pneumonia
V.Platikanov, V.Andreev, A.Karcheva, Pl.Bozhinov 272



Уважаеми колеги,
От името на Управителния съвет
на Българското дружество по неврология,
на Редакционната колегия на списание "Българска неврология"
и лично от мое име
Ви пожелавам здраве, професионални успехи
и весело посрещане на Коледните и Новогодишните празници!

Проф. д-р П.Стаменова , дмн
Председател на Българско дружество по неврология

Обзор
СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ В ПАТОМОРФОЛОГИЯТА НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА

Ив. Петров
Медицински институт, ЦКБ- МВР

SUMMARY
MODERN ASPECTS IN THE PATHOMORPHOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS
Iv. Petrov

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Its pathomorphological features are scattered demyelination foci (plaques of different term) in the CNS. Most often the lesions are located periventricularly, in the white matter of the brain hemispheres, optic nerves and chiasm, cerebellum peduncles, spinal cord, cortex, subcortical nuclei and other gray structures containing myelin. The stage of development of demyelination foci differentiates the following types of lesions: (1) Fresh lesions (active plaques) at early MS, developing at the first or second attack of the disease or later, in the course of chronically progressing or chronically remittent MS; (2) Fresh lesions at acute MS, developing during fulminant disease forms, leading to severe neurological deficiciency. The demyelination is accompanied by destruction of all elements of the brain parenchyma. The irreversible injury of the axons (degeneration) can reach up to 80%. Degenerative changes develop in the neurons as well as cortex atrophy; (3) Chronic lesions (sclerotic plaques, inactive plaques). They are observed at chronic MS with a duration of 2 to 20 years from the onset of the illness. Diffuse fibrillary astrocytosis is found in the lesions foci as well as lack of oligodendrocytes. The inflammatory reaction is significantly less expressed than in acute and early MS. Only single leukocytes and macrophagues are observed perivascularly. There is a large amount of degenerating axons, as well as cortex atrophy and dilatation of the brain ventricles; (4) (Shadow plaques. They are unique for MS. The myelin sheath of the axon cylinders is partially preserved. These are considered to be features of "stopped" demyelination or ineffective remyelination. The factors causing these features are yet unknown.

There is clinical, electrophysiological and morphological evidence for injury of the peripheral nervous system in individuals with MS. In parallel with the demyelination process in the peripheral nerves, a process of remyelination in the peripheral nerves which is substantially more effective and with more favorable course and prognosis is observed.

Key words: multiple sclerosis, pathomorphology, peripheral nervous system

РЕЗЮМЕ

Множествената склероза(МС) е автоимунно демиелинизиращо заболяване на ЦНС.Патоморфологично се характеризира с разпръснати огнища на демиелинизация (плаки с различна давност) в ЦНС. Най-често лезиите са разположени перивентрикуларно, в бялото вещество на мозъчните полукълба, оптичните нерви и хиазмата, малкомозъчните крачета, гръбначния мозък,мозъчната кора, подкоровите ядра и други сиви структури в които има миелин. Според фазата на развитие на огнищата на демиелинизация се различават: 1.Пресни лезии (активни плаки) при при ранната МС, развиващи се при първи или втори пристъп на заболяването или по-късно в хода на хронично прогресираща или хронично ремитентна МС. 2. Пресни лезии при остра МС, развиващи се при фулминантни форми на заболяването,които водят до тежък неврологичен дефицит. Демиелинизацията се съпровожда с деструкция на всички елементи на мозъчния паренхим. Необратимата увреда на аксоните(дегенерация) може да достигне до 80%. Развиват се дегенеративни промени в невроните и корова атрофия. 3. Хронични лезии(склеротични плаки,неактивни плаки). Срещат се при хроничната МС с давност от 2 до 20 год. от началото на заболяването. В огнищата на лезии се установява дифузна фибриларна астроцитоза. Липсват олигодендроцити. Възпалителната реакция е значително по-слабо изразена отколкото при острата и ранна МС, установяват се само единични лимфоцити и макрофаги периваскуларно. Има голям брой дегенериращи аксони, корова атрофия и дилатация на мозъчните вентрикули.

4. Плаки "сенки"(shadow plaques). Те са уникални за МС. Миелиновата обвивка около аксонните цилиндри е частично запазена. Счита се , че това са белези на "спряла" демиелинизация- или неефективна ремиелинизация. Кои фактори са причина за това за сега не е известно.

Има клинични, електрофизиологични и морфологични данни за засягане на ПНС при болни с МС. Успоредно с процеса на демиелинизация в периферните нерви се установява и процес на ремиелинизация, които в сравнение с тази в ЦНС е значително по-ефективна и е с по-благоприятен ход и прогноза.

Ключови думи: множествена склероза, патоморфология, периферна нервна система

Множествената склероза(МС) е най-често срещаното демиелинизиращо заболяване на ЦНС. Групата на демиелинизиращите заболявания е обединена въз основа на водещия патологичен процес- демиелинизация, съчетана с имунномедиирана патогенеза при инфекциозна или друга неясна етиология.

Общо приетите патоморфологични критерии за демиелинизиращите заболявания на ЦНС (4, 18) са:

1. Деструкция на миелиновите обвивки на нервните влакна (демиелинизация)

2. Относително запазване на другите елементи на нервната тъкан: аксонните цилиндри, нервните клетки и опорните структури

3. Наличие на периваскуларни инфилтрации от възпалителни клетки

4. Относителна липса на Валерова или Вторична дегенерация на нервните влакна

5. Характерно разпространение на огнищата на демиелинизация- като множество малки диссеминирани фо-

куси или по-големи конфлуиращи огнища, най-често разположени перивентрикулярно и първоначално в бялото мозъчно вещество.

Основният патоморфологичен субстрат на МС са представените огнища на демиелинизация (плаки с различна давност) в ЦНС. Те имат различна форма, големина и фаза на развитие (4, 5 , 18).

Формата е овална, продълговата, неправилна, с неравни граници, ограничаваща се ясно от околната здрава мозъчна тъкан. Големината е от 1 мм до няколко сантиметра.

Характерна е топографията на лезиите:

- Перивентрикулярно, но само там, където субependимните вени набраздяват вентрикулите, главно латералните вентрикули, пода на 4-ти вентрикул и зъбъл между n.caudatus и corpus callosum (т.н. зона на Stainert).
- Бялото вещество на мозъчните полукълба
- Оптичните нерви и хиазмата (rağko tractus opticus)
- Мозъчния ствол (pons и medulla oblongata)
- Малкомозъчните хрущяла
- Гръбначния мозък, там където пиалните вени са в непосредствена близост до бялото мозъчно вещество, задни и странични стълбци

- Мозъчната кора, подкорковите ядра и други сиви структури в които има миелин.В този смисъл МС не е заболяване на бялото мозъчно вещество, а на миелина и миелинообразуващите клетки.

Според фазата на развитие на огнищата на демиелинизация (на плаките) се различават (5, 8, 14, 18):

1. Пресни лезии (активни плаки) при ранна МС. Това са огнища, развиващи се при първи или втори пристъп на заболяването или по-късно в хода на хронично-прогресиращо или хронично ремитентна МС. Макроскопски те са розови, жълтеникави, най-често овални, ясно очертани от околната тъкан, с различна големина. Микроскопски се установява частична или цяла деструкция и загуба на миелина (оток на миелиновите обвивки, дезинтеграция на ламеларните структури на миелина, разпад) в предимно перивенозни фокуси. Аксоните цилиндри са запазени.Някои автори (6, 12, 19) обаче установяват аксонна увреда, загуба на аксони и коравa атрофия. Наблюдава се пролиферация на глиални клетки (астроцити) и превръщането на микроглиални клетки в макрофаги. Предполага се (26), че селективната демиелинизация е резултат на микроглиална активация, която причинява секреция и освобождаване на миелинотоксични фактори с директна увреда на олигодендроцитно-миелиновия контакт. Само някои от олигодендроцитите, по периферията на плаката, са с белези на лека дегенерация. Перивaскуларно и парамедуларно се установяват инфилтрации с мононуклеари и лимфоцити. Имуноцитохимично се доказва, че в центъра на плаките преобладават В-лимфоцитите а Т-лимфоцитите са в периферията. Перивaскуларната възпалителна реакция се доминира от Т-лимфоцити и макрофаги. Този остър васкулит увреждa кръвно-мозъчната бариера с последваща екстравазация на серумните протеини (13, 14, 16).

2. Пресни лезии при острата МС

Това са широко разпространени, конфлуиращи огнища, развиващи се при фулминантните форми на заболяването, които водят през прогресиращия или ремитентен ход до тежък неврологичен дефицит и смърт до 1 години от началото на заболяването (8, 14, 16). Перивaскуларната възпалителна реакция е много по-силно изразена, броя на Т-лимфоцитите и макрофагите е силно повишен, успоредно с увреда на кръвномозъчната бариера. Демиелинизацията се съпровожда с тежка деструкция на всички елементи на мозъчния паренхим. Необратимата увреда (дегенерация) на аксоните може да достигне до 80%. Броя на олигодендроцитите и астроцитите е редуциран и разширените екстрацелуларни пространства са изпълнени с голям брой макрофаги. Независимо от деструктивния характер на тези лезии имуноцитохимично се доказва наличието на миелин-олигодендроцитгликопротеин реактивни олигодендроцити, което предполага тяхното частично запазване в огнището на остри лезии (14).Понастоящем се счита (17, 7), че загубата на аксони и възникващата в резултат на това корова атрофия, тясно корелира с необратимите клинични дисфункции, повече отколкото с броя и размера на плаките. Когато лезиите включват и сивото мозъчно вещество, някои нервни клетки показват дегенеративни промени. Все още не е известно дали невронната увреда води до или е резултат от деструкцията на миелина. Ранната корова атрофия при МС се доказва и с ЯМР изследване (7).

3. Хронични лезии (склеротични плаки, неактивни плаки, стари плаки)

Срещат се при хронична МС с давност от 2 до над 20 години от началото на заболяването.Макроскопски те са с неправилна форма, с различна големина - до 4-5см, сиви на цвят, с блясък, по-твърди от здравата тъкан и леко хлътнали. Микроскопски в огнищата на лезия се установява дифузна фибрилерна астроцитоза. Липсват олигодендроцити и практическа зоната е безклетъчна. Наблюдават се само единични лимфоцити и макрофаги перивaскуларно. Възпалителната реакция е значително по-слабо изразена, отколкото при ранната, и остра МС., като във възпалителните инфилтрати преобладават плазматичните клетки. Аксонните цилиндри са относително запазени, но могат да се видят и преминаващи с белези на Валерова и ретроградна дегенерация. При по-стари плаки се установяват по-голям брой дегенерирали аксони, мозъчна атрофия и дилатация на мозъчните вентрикули.Загубата на аксони в плаките повлиява размера на екстрацелуларното пространство, което се отразява с локална или дифузна лезия на бялото мозъчно вещество при магнитно-резонансното сканиране(13).

4. Плаки "сенки" (shadow plaques).

Те са уникални за МС. Миелинът около аксонните цилиндри е частично запазен. Не е ясно дали това е "спряла" демиелинизация или ремиелинизация. Те се наблюдават по ръбовете на активни плаки, самостоятелно или по-рядко в хронични плаки (4, 14, 18).

Въпросът за ремиелинизацията в ЦНС при болни с МС е особено актуален, както във връзка с изясняване патогенезата на заболяването, така и с възможностите за терапевтично повлияване.

Някои автори считат, (9, 14, 16, 21, 23), че съществуват убедителни морфологични данни за процес на ранна ремиелинизация в огнищата на пресни лезии при МС, протичащи успоредно с деструкцията на миелина. На некропсичен и биопсичен материал от мозъчна тъкан на болни в активна фаза на МС светлинно- и електронно-микроскопски се доказват ремиелинизирани аксони. В огнищата на демиелинизация те се разпознават по ненормално тънката миелинова обвивка, която е компактна и се състои от не повече от 4-5 ламели. Успоредно с това се установява повишен брой олигодендроцити, които най-вероятно са пролиферирали и са преживяли начални патологични процес (9, 10, 14, 22). Техните тънки, езикоподобни цитоплазмени израстъци заобикалят част от или напълно" оголените" аксонни профили и посредством

постъпателно движение около тях осъществяват формирането на нов миелин. В огнищата на пресни лезии се установяват макрофаги, съдържащи миелинов дебрис, и реактивни астроцити. Техните израстъци около някои от "оголените" аксонни профили очевидно не повлияват на този етап процеса на ремиелинизацията. Това се потвърждава и от експериментални резултати (15). Морфологичните данни за ранна ремиелинизация при МС обаче показват, че тя е непълна или неефективна, т.е. няма пълно възстановяване дебелината на миелиновата обвивка около ремиелинизираните аксони. Кои фактори са причина за ограничената или "спряла" ремиелинизация за сега не е известно(11).

Интерес представлява факта, че морфологично в огнищата на хронични плаки при МС (14, 21) се намират макар и единични аксони с много тънка миелинова обвивка. Тук, за разлика от пресните лезии, трудно може да се говори за протичащ процес на ремиелинизация. Интензивната фибриларна астроглиоза плътно обхваща пространствата около " оголените" аксонни профили. Липсват олигодендроцити а за да се осъществи тяхната миелинизираща функция е необходим и непосредствен контакт между олигодендроцитната цитоплазмена мембрана и аксонния профил. Тези морфологични данни дават основание да заключим, че в огнищата на хронични плаки възстановяването на структурно -функционалния интегритет на демиелинизираните аксони е трудно осъществимо. Някои автори (9, 14)обаче, допускат известна ремиелинизация по границите на хроничната плака. Това тяхно предположение се гради на факта, че намират макар и единични олигодендроцити, които имунохистохимично показват, че произхождат от предшестващи олигодендроцита клетки, които не са достигнали късния стадии на диференциация, при който миелин-олигодендроцитния гликопротеин се експресира върху тяхната повърхност.

МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ПЕРИФЕРНА НЕВРОПАТИЯ

Съществуват клинични, електрофизиологични и морфологични данни (1, 2, 3, 4, 14, 20, 24) за засягане и на ПНС при болни с МС.

Биопсичното изследване на периферен сетивен нерв (n. suralis) при болни с МС (1, 3, 20, 25) установява данни за демиелинизираща невропатия. По метода на " разчищени влакна" (teased fibres) , полутънки срези и електронномикроскопско изследване се наблюдава сегментна демиелинизация, по-рядко аксонална дегенерация, регенерация на аксонни влакна и процес на ремиелинизация.

Сегментната демиелинизация в един или няколко internodalни сегмента показва настояща деструкция на миелина при запазване на осевия цилиндър (аксона). Биопсираните болни клинично са във фаза на екзацербация на основния патологичен процес (1, 3).

Успоредно с демиелинизацията се установява и процес на ремиелинизация- формиране на тънка миелинова обвивка около демиелинизираните аксони. Швановите клетки са умножени, цитоплазмата им е активирана и цитоплазмените им мембрани формират нова миелинова обвивка около аксонните профили.

За разлика от ЦНС процеса на ремиелинизация в периферните нерви е значително по-ефективна. В този смисъл посочените морфологични промени говорят за един сравнително благоприятен ход и прогноза на периферния демиелинизиращ процес при някои болни с МС. Наличието на почти напълно ремиелинизирани internodални сегменти подсказва прекарана в миналото сегментна демиелинизация.

Аксоналната дегенерация се среща значително по-рядко. Тя, както и наличието на регенеративни нервни влакна говорят също за предходящ патологичен процес.

Що се отнася до главния патогенетичен механизъм за възникването на промените в периферните нерви при болни с МС бо могло да се предположи, че и тук е в действие една директна имунномедиирана атака срещу миелиновата обвивка на периферните нервни влакна, както това става в ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генов,Т., Петров,Ив., Овчарова, П., Трифонов,Ив. Патоморфологични промени в n.suralis при болни с множествена склероза. Невроп., хонгк. невропр., 1986, 5, 8-15.
2. Нейкова,К. Комплексно ЕМГ проучване при болни с мултипълна склероза. Канд.дис.,С.,1980.
3. Петров,Ив., Трифонов,Ив. Нарушения на общата осетителност при болни с множествена склероза (клинико-морфологично изследване. Невроп. конгр. и невропр., 1986, 4, 15-19.
4. Adams,R.D., Victor,M. Multiple sclerosis and allied demyelinative diseases. In: Principles of Neurology, eds. R.D Adams, M.Victor, McGraw-Hill Inc., 1993, 776-798.
5. Allen, I.V. Pathology of multiple sclerosis. In: McAlpine's multiple sclerosis, 2-nd ed., eds. W.B.Matthews, A.Compston, I.V.Allen, C.N.Mcmyn., Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991, 341-348
6. Armesley-Williams,D., Farrell,M.A., Stanton,H., Batt,F.M. Acute Demyelination,Neuropathological Diagnosis and Clinical Evolution. J.of Neuropath. and Exp.Neurol., 2000, 59, 6, 477-489.
7. De Stefano,N., Matthews,P.M., Phil.D., Filippi,M., Agosta,F., De Luca,M., Bartolozzi,M.L., Guidi,L., Ghezzi,A., Montanari,E., Cifelli,A., Federico,A., Smith,S.M., Phil.D. Evidence of early cortical atrophy in MS. Neurology, 2003, 60, 7, 1157-1162.
8. Ferguson, B., Matyszak, M.K., Esiri, M.N., Perry, V.H. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain, 1997, 120, 3, 393-400.
9. Ghatak, N.R., Lesbner, T., Prior, A.C., Felton, W.L. Remyelination in the human central nervous system. J.of Neuropath. and Exp.Neurol., 1989, 48, 5, 507-518.
10. Grinspan, J.B., Stern, J., Franceschini, B., Yasudo, T., Pleasure, D. Protein Growth Factors as Potential Therapies for Central Nervous System Demyelinative Disorders. Ann.Neurol., 1994, 36, 140-142.
11. Hegarty,W.E., Hoseworthy,J.H. Demyelinating disorders of the central nervous system. In: Textbook of clinical neurology, eds. Christopher G.Goetz, Eric J.Pappert, Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999, 970-989.
12. Kidd,D., Barker,F., McConnell,R., Algra,P.R., Allen,I.V., Revesz,T. Cortical lesions in multiple sclerosis. Brain, 1999, 122, 17-26.
13. Kidd,D., Thorpe,J.W., Kendall,B.E., Barker,G.J., Miller,D.H., McDonn,W.I. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 1996, 60, 15-19.
14. Lassmann,H., Suchanek,G., Ozawa,K. Histopathology and Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier in Multiple sclerosis. Ann.Neurol.,1984, 26, 42-46.
15. Ludwin,S. Remyelination in the central nervous system in the mouse. In: The pathology of the myelinated axon, eds. M.Adachi, A.Hirano, S.M Aronson. New York, Igaku-Shoin, 1985, 49-79.
16. Mc Donald,W.I., Miller,D.H., Barnes, D. The pathological evolution of multiple sclerosis. Neuropathol.Appl.Neurobiol., 1992, 18, 319-334.
17. Miller,J.R. Multiple sclerosis. In: Mumi's Neurology, 16-th ed., ed. Lewis P.Rowland, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000, 775-792.
18. Nelson,J.S. Pathology of the Nerve System. In: Anderson's Pathology, ed J.M.Kissane, The C.V.Mosby Company, 1990, 2, 2123-2196.
19. Petersen,J.W., Bo,L., Mork,S., Chang,A., Trapp,B.D. Transected neurites, apoptotic neurons and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. Ann.Neurol., 2001, 50, 389-400.
20. Pollock,M., Calder, Cb., Allpress,S. Perifeni nerve abnormality in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1977, 2, 48-48.
21. Prineas,J.W., Connell, F. Remyelination in multiple sclerosis. Ann.Neurol., 1979, 5, 22-31.
22. Raine,C.S. Oligodendrocytes and central nervous system myelin. In: Textbook of neuropathology, eds. R.L.Davis, D.M.Robertson. Baltimore: Williams&Wilkins, 1985, 92-116.
23. Raine,C.S., Scheinberg, L., Waltz,J.M. Multiple sclerosis: Oligodendrocyte survival and proliferation in an acute established lesion. Lab.Invest., 1981, 45, 534-546
24. Ro,Y.I., Alexander,C.B., Oh,S.J. Multiple sclerosis and hypertrophy demyelinating peripheral neuropathy. Muscle Nerve, 1983, 6, 312-316.
25. Rubin,M., Kaspori,G., Carpenter,S. Combined central and peripheral myelinopathy. Neurology, 1987, 37, 8, 1287-1293.
26. Sriram,S., Rodriquez,F. Indicesion of the microglia as the villain in multiple sclerosis. Neurology, 1997, 48, 2, 464-470.

Адрес за кореспонденция:
Доц.Ив.Петров, дм
Клиника по неврология,Медицински институт- МВР
Бул.Скобелев 79, София 1606
Тел.98272946, факс: 98273119

Обзор

ОЦЕНКА НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ПРЕДВИЖДАНЕ НА ВЕРОЯТНОСТТА ОТ ПЪРВИ МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ

И. Стайков, Цв. Цанкова, М. Даскалов, Я. Христов, П. Стаменова
Катедра по Неврология - МУ, София
Клиника по Неврология при МБАЛ "Царица Йоанна"

ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE RISK FACTORS AND ALGORHYTHM FOR PREDICTION OF THE PROBABILITY OF FIRST STROKE

I. Staikov, Tz. Tzankova, M. Daskalov, J. Hristov, P. Stamenova

We present sex-specific algorhythms for assessment of the 10-year risk of first stroke by using subjects aged 54 to 84 years. Ten-year probability of stroke was evaluated according to the age and the following risk factors: untreated and treated systolic blood pressure, history of diabetes, cigarette smoking, cardiovascular disease (history of myocardial infarction, angina pectoris, coronary insufficiency, congestive heart failure), history of atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy on electrocardiogram. These algorhythms were developed by using regression models from the American NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)-supported work in the Framingham Study. We also present two tables, which give the average 10-year probabilities of first stroke, according to age in men and women without risk factors. These tables can be used for comparison. We submit a short analysis of basic risk factors for stroke.

Key words: risk factors, cerebrovascular disorder, stroke

РЕЗЮМЕ

Представяме алгоритми за оценка на 10-годишния риск от първи мозъчен инсулт (МИ) при мъже и жени на възраст между 54 и 84 години. Вероятността от мозъчен инцидент за следващите 10 години се преценява в зависимост от възрастта и следните рискови фактори (РФ): нелекувано и лекувано систолично кръвно налягане, захарен диабет, тютюнопушене, сърдечно-съдово заболяване (прекаран миокарден инфаркт, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, конгестивно сърдечно заболяване), предсърдно трептене и ЕКГ данни за левокамерна хипертрофия. Тези алгоритми са разработени с помощта на регресионен модел във Фрамингамското изследване, което е подкрепено от националния институт по неврологични заболявания и мозъчен инсулт - NINDS в САЩ. За сравнение се представят таблици с 10- годишната средна вероятност от първи МИ в зависимост само от възрастта при мъже и жени без РФ. Представя се и кратък анализ на основните РФ за мозъчни инсулти.

Ключови думи: рискови фактори, мозъчно-съдова болест, мозъчен инсулт.

Мозъчните инсулти (МИ) са третата по ред причина за смъртност сред населението след сърдечните заболявания и туморите и най-честата причина за преждевременно инвалидизиране. Сред социално значимите, широко разпространени заболявания в нашата съвременност, те заемат първостепенно място. Тяхната медико-социална значимост е резултат както на високата заболеваемост и смъртност, така и на тежката инвалидизация, която предизвикват. Исхемичните мозъчни инсулти (ИМИ) съставляват около 80% от МИ.

Нашата страна е на едно от първите места в света по заболеваемост и смъртност от МИ. През 1999 година в Република България са регистрирани общо 35311 случая с МИ. От тях 7175 болни са починали, а 10 % от преживелите са били тежко инвалидизирани (1). През 2000 г. в САЩ са регистрирани около 760 000 болни с МИ (4). Оценено е, че непреките извънболнични годишни разходи за тези болни възлизат на около 5,7 билиона долара или средно годишно между 3500$ и 7600$ на болен (11). Тази печална статистика както и високите разходи свързани с лечението на МИ водят до въпроси - какви възможности съществуват за предпазване от тях?

Профилактиката на ИМИ е най-ефективното направление за ограничаване на заболеваемостта, инвалидността и смъртността от мозъчносъдови заболявания, като решаващо значение заема повлияването на рисковите фактори (РФ) (2). Някои от по-важните рискови фактори за развитието на МИ са: повишено кръвно налягане, тютюнопушене, сърдечни заболявания, захарен диабет, дислипидемия, прекомерна консумация на алкохол, физическа инактивност, употреба на антиконцептивни средства, атеросклеротични промени в каротидните артерии.

Във всички големи изследвания повишеното кръвно налягане се преценява като главен рисков фактор водещ до мозъчен инсулт. Установено е, че болните с хипертония имат от 4 до 12 пъти по-висок риск за развитие на мозъчен инсулт в сравнение с хората с нормално кръвно налягане (17). Данните от мета анализ на седем клинични проучвания показват, че при стойности на диастоличното кръвно налягане над 76 мм Hg рискът от МИ се удвоява с всеки 7 мм Hg (14). Установено е, че адекватното лечение на изолирано повишеното систолично кръвно налягане (над 160 мм Hg) при хора над 60 г. редуцира с 36% инцидентите от ИМИ (18). В повечето клинични проучвания се доказва, че тютюнопушенето е по-висок рисков фактор в сравнение с повишената употреба на сол, прекомерната употреба на алкохол или заседналия начин на живот. Беше публикувано, че пушенето до 14 цигари на ден покачва 2,5 пъти риска от МИ а над 25 цигари дневно риска е четири пъти по-висок в сравнение с хората които не пушат (10). Тютюнопушенето се

приема като фактор, предизвикващ емболна травма на съдовата стена, чрез повишаване на циркулиращата протеазна активност и намаляване на протеазните инхибитори. Употребата на цигари предизвиква вазоконстрикция, хемоконцентрация и води до постепенна обтурация на същите артерии. Запушването на тези артерии е водещ фактор за развитието на ИМИ (15). Две до пет години след спиране на пушенето риска от МИ намалява с около 30%. Сърдечните заболявания като левокамерна хипертрофия, състояние след миокарден инфаркт, предсърдно мъждене са отдавна познати РФ за МИ (2). Антикоагулантната терапия при пациенти с предсърдно мъждене намалява с 70% риска от ИМИ (20). Отворен foramen ovale, както и предсърдно септална аневризма са РФ за емболично обусловени ИМИ, особено при млади хора (5). Болните със захарен диабет имат между 1,7 и 2,7 пъти по-висок риск от ИМИ в сравнение с тези с нормален захарен профил (7). Някои изследвания показват по-висок риск също и при пациенти с увеличен глюкозен толерантен (3). Мъжете между 35 и 57 г. със серумна концентрация на холестерол над 280 мг/дл. имат двойно по-голям риск от ИМИ (12). Адекватна диета и лечение със статини намаляват този риск. Връзката между консумацията на алкохол и МИ не е линеарна. Изследвания показват, че умерената алкохолна консумация - около 20-30 г. етилов алкохол дневно се асоциира с намален риск от ИМИ. Консумацията на по-голямо количество алкохол обаче води до увеличаването му (16). Свръхтеглото често е свързано с хипертония, повишена кръвна захар, хиперхолестеролемия и идентифицирането му като самостоятелен РФ е трудно. В Whitehall-изследването беше доказано, че при млади хора то е значим РФ за МИ (19). Проспективно изследване при мъже наскоро доказа, че физическата активност се свързва с намаляване на риска от МИ (13). Физическите упражнения имат положителен ефект върху теглото, кръвното налягане, серумния холестерол и глюкозния толерантен и извън тези ефекти те нямат ефект върху намаляване на инцидентите от МИ. Приемането на антиконцептивни средства води допълнително до 425 МИ в САЩ, годишно (9). Докато риска от МИ в детеродна възраст е около 4.4 на 100 000 жени годишно, при вземането на орални антиконцептивни средства се покачва до 8.5 на 100 000 жени годишно. При жени с голям риск от мозъчносъдова болест тези медикаменти не би трябвало да се назначават (2). Каротидната ендартеректомия е препоръчителна при селектирани пациенти с асимптомни каротидни стенози. Тя снижава с 53% относителния риск и с 5,9% абсолютния риск (за 5 годишен период) от ипсилатерален ИМИ (8). Съчетаването на няколко РФ повишава значително вероятността от МИ (2).

Във Фрамингамското изследване с помощта на регресионен модел са разработени определени алгоритми чрез които би могло да се прецени вероятността от МИ при мъже и жени през следващите 10 години (6). Изследването е подкрепено от националния институт по неврологични заболявания и МИ - NINDS в САЩ. Оценява се 10-годишния риск от МИ при хора без мозъчни инциденти на възраст между 55 и 85 г. На таблици 1 и 2 са представени алгоритми за възможността от развитие на първи мозъчен инцидент. РФ са нелекувано и лекувано систолично кръвно налягане, захарен диабет, тютюнопушене, сърдечно-съдово заболяване (прекаран миокарден инфаркт, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, конгестивно сърдечно заболяване), предсърдно трептене, ЕКГ данни за левокамерна хипертрофия. Акцентът е лечението на повишеното систолично кръвно налягане. За сравнение и по-точна оценка на повишения риск от МИ, на таблици 3 и 4 се представя 10 годишната средна вероятност от МИ в зависимост само от възрастта при мъже и жени без РФ. Тези алгоритми дават количествен образ на вероятността от МИ и намаляването на риска от тях чрез редуциране на РФ и съответно лечение. За илюстрация се представя хипотетично избран случай на 70 годишна жена със следните РФ: лекувано систолично кръвно налягане от 135 мм Hg, пушачка с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване (6). От таблица 2 е видно, че пациентката получава 5 точки за възраст от 70 години, 6 точки за лекувано систолично кръвно налягане от 135 мм Hg, 3 точки за тютюнопушене, 2 точки за сърдечно-съдово заболяване или общо 16 точки. От втората част на таблицата е видно, че тази пациентка има 19% вероятност от МИ за следващите 10 години. Средната вероятност от МИ през следващите 10 години за 70 годишна жена без РФ е 10.9% (таблица 4). Това означава, че рискът от МИ за пациент с тези рискови фактори е 1.7 пъти по-висок в сравнение със средно вероятният риск от първи МИ за тази възраст. Ако тази пациентка преустанови тютюнопушенето, нейните точки ще намалеят до 13 или тя ще има 11% вероятност от първи МИ. С други думи само със спиране на цигарите, нейният риск от МИ за следващите 10 години ще се изравни със средно вероятния риск за тази възраст и вече няма да бъде повишен.

По такъв начин за всеки пациент би могло да се изчисли степента на повишен риск от първи МИ за следващите 10 години. NINDS прогнозира, че при правилна оценка на РФ и съответното им редуциране чрез използване на съвременните методи за диагностика и лечение, американците ще бъдат способни да редуцират 80% от МИ в края на настоящата декада.

МИ са част от Мозъчно-съдовата болест (МСБ) в която се включват още острата хипертонична енцефалопатия, тромбозата на мозъчни вени и дурални синуси, както и съдовата деменция. През 1998 г. смъртността от МСБ за България е - 270.1 за мъжете и 265.1 за жените на 100 000 души население. Стандартизираният показател (Asdr) за честотата на починалите с МСБ към възрастта на 100 000 души население според СЗО за 1998 г. е следния: за България Asdr е 164 (мъже - 189 и жени - 143), за САЩ е 34. С по ниск Asdr показател от България в Европа са само 3 страни: Латвия - 166, Румъния - 179 и Русия - 209. През 1999 година в Република България са регистрирани общо 82 398 случая с МСБ от които 35311 случая са с МИ (1).

Чрез разработване и използване на тези и други алгоритми за оценка на РФ и определяне на риска от МИ ще стане възможно в близките години и в България значително да се спаси заболеваемостта от МИ, като по този начин могат да бъдат спестени значителни средства и да бъде постигнат добър икономически ефект за страната.

Таблица 1. Вероятност от МИ през следващите 10 години - мъже

Точки	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
Възраст в години	54-56	57-59	60-62	63-65	66-68	69-72	73-75	76-78	79-81	83-84	85
СКН-нелекувано	97-103	104-110	111-117	118-125	126-133	134-142	143-151	152-160	161-170	171-181	182-193
СКН-лекувано	97-103	104-110	111-117	118-125	126-133	134-142	143-151	152-160	161-170	171-181	182-193
Диабет	Не		Да								
Цигари	Не			Да							
ССЗ	Не				Да						
ПТ	Не				Да						
АХ	Не					Да					

Точки	10 г. вероятност	Точки	10 г. вероятност	Точки	10 г. вероятност
1	3%	11	11%	21	42%
2	3%	12	13%	22	47%
3	4%	13	15%	23	53%
4	4%	14	17%	24	57%
5	5%	15	20%	25	63%
6	5%	16	22%	26	68%
7	6%	17	25%	27	74%
8	7%	18	29%	28	79%
9	8%	19	33%	29	84%
10	10%	20	37%	30	88%

Легенда: СКН - систолично кръвно налягане в мм Hg /лекувано и нелекувано/; ССЗ - сърдечно-съдово заболяване ; ПТ - анамнеза за предсърдно трепетене; АХ - ЕКГ данни за левокамерна хипертрофия.

Таблица 2. Вероятност от МИ през следващите 10 години - жени

Точки	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
Възраст в години	54-56	57-59	60-62	63-64	65-67	68-70	71-73	74-76	77-78	79-81	82-84
СКН-нелекувано		95-106	107-118	119-130	131-143	144-155	156-167	168-180	181-192	193-204	205-216
СКН-лекувано		95-106	107-113	114-119	120-125	126-131	132-139	140-148	149-160	161-204	205-216
Диабет	Не			Да							
Цигари	Не			Да							
ССЗ	Не		Да								
ПТ	Не						Да				
АХ	Не				Да						

Точки	10 г. вероятност	Точки	10 г. вероятност	Точки	10 г. вероятност
1	1%	10	6%	19	32%
2	1%	11	8%	20	37%
3	2%	12	9%	21	43%
4	2%	13	11%	22	50%
5	2%	14	13%	25	57%
6	3%	15	16%	24	64%
7	4%	16	19%	25	71%
8	4%	17	23%	26	78%
9	5%	18	27%	27	84%

Легенда: СКН - систолично кръвно налягане в мм Hg /лекувано и нелекувано/; ССЗ - сърдечно-съдово заболяване; ПТ - анамнеза за предсърдно трепетене; АХ - ЕКГ данни за левокамерна хипертрофия.

Таблица 3. 10 годишна вероятност от МИ в зависимост от възрастта - мъже без РФ

Сравнение с възрастовата група - мъжки пол	Стандартизирани показатели за 10 годишна вероятност от МИ
55-59	5.9%
60-64	7.8%
65-69	11%
70-74	13.7%
75-79	18%
80-84	22.3%

Таблица 4. 10 годишна вероятност от МИ в зависимост от възрастта - жени без РФ

Сравнение с възрастовата група - женски пол	Стандартизирани показатели за 10 годишна вероятност от МИ
55-59	3%
60-64	4.7%
65-69	7.2%
70-74	10.9%
75-79	15.5%
80-84	21.9%

Литература:

1. Национален консенсус за профилактика, диагноза, лечение и рехабилитация на мозъчно-съдовите заболявания. Велико Търново 30.03-1.04.2001.
2. Хаджиев Л., Аксиер. Рискови фактори за исхемичен инсулт. В: Неясними инсулти, С., МИ "АРСО", 2001: 15-86.
3. Abbott R., Donahue R., MacMahon S., Reed D., Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. J. Am. Med. Ass. 1987;257:949-957.
4. Broderick JP, Miller Re, Khoury JC, et al. Incidence rates of stroke for blacks and whites: Preliminary results from the greater Cincinnati/Northern Kentucky stroke study. Stroke. 2001;32:320. Abstract.
5. Cabanes L., Mas J., Cohen A. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke. 1993; 24:1865-1873.
6. D'Agostino R.B., Wolf P.A., Belanger A.J.;& Kannel W.B. "Stroke Risk Profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study". Stroke. 1994;25:40-43.
7. Ellekjaer E., Wyller T., Sveen J., Holmen J. Lifestile factors and risk of cerebral infarction. Stroke. 1992;23:829-834.
8. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA. 1995;273:1421-1428.
9. Gillum L.A., Mamidipudi SK., Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. Neurology. 2000;54(suppl 3):A140-141. Abstract P02.133.
10. Hausmeister B. Risikofaktoren des Schlaganfalls. In: Der Schlaganfall, Diener H., Mauritz K. Georg Thieme Verlag, S. 1996; 23-29.
11. Hickenbottom SL, Langa KM, Kutcher JS, Kabeto MU, Fendrick AM, Katz SJ. A national study of the quantity and cost of informal care giving for the elderly with stroke. Stroke. 2001;32:326. Abstract.
12. Iso H., Jacobs D., Wentworth D., Neaton J., Cohen J. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple intervention risk factor trial. New Engl. J.Med. 1989;320:904-910.
13. Lee I., Hennekens C., Berger K., Buring J., Manson J. Exercise and risk of stroke in male physicians. Stroke 1999;30:1-6.
14. MacMahon S., Peto R., Cutler J. Epidemiology, Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure. Lancet 1990; 335,765-774.
15. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Preventing Stroke. Brain Basics. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 99-3446b.
16. Sacco R., Elkind M., Boden-Albala B., Lin I., Kargman D., Hauser W., et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. JAMA. 1999;281:53-60.
17. Schaper A., Phillips a., Pocock S. Risk factors for stroke in middle-aged British men. Br. Med. J. 1991;302,1113-1115.
18. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991;265:3255-3264.
19. Shinton R., Shipley M., Rose G. Overweight and stroke in the Whitehall study. J. Epidemiol. Com. Health. 1991;45:138-142.
20. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: final results. Circulation. 1991;84:527-539.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иван Стайков, дм
Клиника по Неврология
МБАЛ "Царица Йоанна"
ул. Бяло море 8
гр. София
Тел: 94 32 571
E- mail: ivanstaikov@hotmail.com

Обзор
МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ
I ЧАСТ

Б. Ишпекова, Н. Мурадян
Неврологична клиника, Университетска болница "Царица Йоанна"
Медицински Университет - София

MAGNETIC STIMULATION
PART I

B. Ishpekova, N. Muradyan

With the advance of eleletronics, the method of magnetic stimulation was introduced in clinical practice. Nowadays this technique is applied in the routine clinical practice for the stimulation of the brain and spinal cord to determine the state of the pyramidal system and provide quantitative measurements of the degree of affection of the pyramidal way. The magnetic stimulation of the brain and spinal cord results in motor evoked potentials from all muscles of the human body. The total motor conduction time from the cortex of the brain to the muscles can be obtained by the magnetic stimulation of the motor cortex of the left and right hemisphere. The peripheral conduction time from the spinal cord to the muscles of the upper limbs can be obtained by the magnetic stimulation of the cervical part of the spinal cord at the level of C6-C7, and for the lower limbs - at the level of L4-L5-S1. The central conduction time from the motor cortex of the brain to the spinal cord is actually the difference between the total and peripheral conduction time. The coil of the magnetic stimulator for both hemispheres must be placed at 3-4 cm laterally and behind the cranium to examine the upper limbs. The flow of impulses for the left hemisphere is counter clockwise, whereas for the right hemisphere - clockwise.

Key words: magnetic stimulation, CNS, PNS.

РЕЗЮМЕ

С развитието на електронната техника в клиничната практика започва прилагане на магнитната стимулация. Днес тази техника се използва в рутинната практика за стимулиране на главния и гръбначния мозък, за определяне състоянието на пирамидната система на мозъка и за количествена оценка на степента на засягане на пирамидния път. Чрез магнитна стимулация на главния и на гръбначния мозък се получават моторни евокирани потенциали от всички мускули на човека. Общото време на провеждане от мозъчната кора на главния мозък до мускулите се получава при магнитна стимулация върху моторната кора на лява и дясна хемисфера. Периферното време на провеждане от гръбначния мозък до мускулите на ръцете се получава при магнитна стимулация върху цервикалната част на гръбначния мозък на ниво C6 - C7 и за краката на ниво L4-L5-S1. Централното време на провеждане от моторната кора на главния мозък до гръбначния мозък е разликата между общото и периферното време на провеждане. Бобината на магнитния стимулатор за двете хемисфери се поставя на 3-4 cm латерално и назад от върха на черепа за изследване на горните крайници. Потокът на импулсите за лявата хемисфера е обратно на часовниковата стрелка, а за дясната е по часовниковата стрелка.

Ключови думи: магнитна стимулация, ЦНС, ПНС.

Честото увреждане на централната нервна система (ЦНС) и трудностите за нейното обективно изследване правят проблема за изследване на пирамидния път твърде актуален. За първи път Merton и Morton (1980) прилагат директно транскраниално електрическо стимулиране за измерване провеждането по пирамидния път при хора. С помощта на специален електрически стимулатор изследователите са осъществили стимулация на моторната зона на кората на главния мозък и отвеждане на **моторните евокирани потенциали** (МЕП) от мускулите на ръцете и краката.

С развитието на електронната техника, в клиничната практика започва прилагане на **магнитната стимулация** (МС). През 1985 Barker и съавтори за първи път използват техника за **транскраниална магнитна стимулация** (ТМС), която открива **нова ера в изследването на двигателния контрол и моторната функция**. Днес тази техника се използва в рутинната практика, включително и у нас, за стимулиране кората на главния мозък (gyrus praecentralis), за определяне състоянието на пирамидната система на мозъка и за количествена оценка на степента на засягане на пирамидния път (централния и периферния двигателен неврон) (фиг. 1).

Магнитната стимулация се осъществява чрез магнитен стимулатор. Магнитният стимулатор представлява система от кондензатори за високо напрежение (400 - 3000 V) и голяма сила на тока (4000 - 20000 A), които се разреждат през бобина (coil) с диаметър 5 - 10 cm от 10 - 20 навивки меден проводник. Енергията за стимулация се получава от зарядените кондензатори, които разреждайки се изпращат ток, протичащ през стимулиращата бобина и създават за кратко време силно магнитно поле. Тъканите на скулите и черепа почти не оказват съпротивление на магнитно поле с бързо променящ се интензитет. Посоката на тока в бобината е обратна на посоката на индуцирания в нервните тъкани електрически ток. В същото време с увеличаване на разстоянието магнитното поле намалява. Интензитетът на магнитното поле се измерва в Тесла.

Формираните кратки магнитни импулси са с интензитет 1 - 10 Тесла. Изолираният корпус на прибора се разполага на подвижна платформа, която позволява на

Фиг.1 Схема на магнитна стимулация на кортикоспиналния път (а).МЕП получен от m.abductor digiti minimi при стимулация на лява хемисфера с латенция 23.0ms и амплитуда 12Mv при здрав (б).



бобината да контактува с пациента и мястото на стимулация. Магнитният стимулатор е снабден със специална система за форсирано охлаждане и термозащита на бобината, осигуряваща максимална работна температура около 40 °C.

Съвременните магнитни стимулатори са съвместими със стандартната ЕМГ апаратура, която позволява да се регистрират и обработват получените данни. Произвеждат се два вида магнитни бобини (coil) - единични и двойни. Те са с различен диаметър.

Чрез магнитна стимулация на главния и на гръбначния мозък се получават моторни евокирани потенциали от всички мускули на човека. С увеличаване на интензитета амплитудата на МЕП се увеличава и латенцията намалява. Ако отвеждащите електроди са поставени върху моторната зона на мускула, МЕП започва с негативна фаза, но ако са по-далече от тази зона, могат да започнат с положителна фаза (5; 23). За отвеждането на такива потенциали се използват като правило повърхностни електроди (много рядко игленi) и се измерва амплитудата и латенцията на МЕП. Електродите се поставят върху моторната зона на мускулите по стандартния начин за отвеждане на СМАП при изследване скоростта на провеждане по двигателните влакна.

Бобината на магнитния стимулатор се поставя върху главата на пациента по такъв начин, че предизвиканите МЕП да имат най-голяма амплитуда. **Общото време на провеждане** (ОВП) от мозъчната кора на главния мозък до мускулите се получава при магнитна стимулация върху моторната кора на лява и дясна хемисфера с интензитет около 75 % от максималния на магнитния стимулатор. Това се постига с поставянето на бобината на магнитния стимулатор на линията, която съединява темето с външния слухов проход.

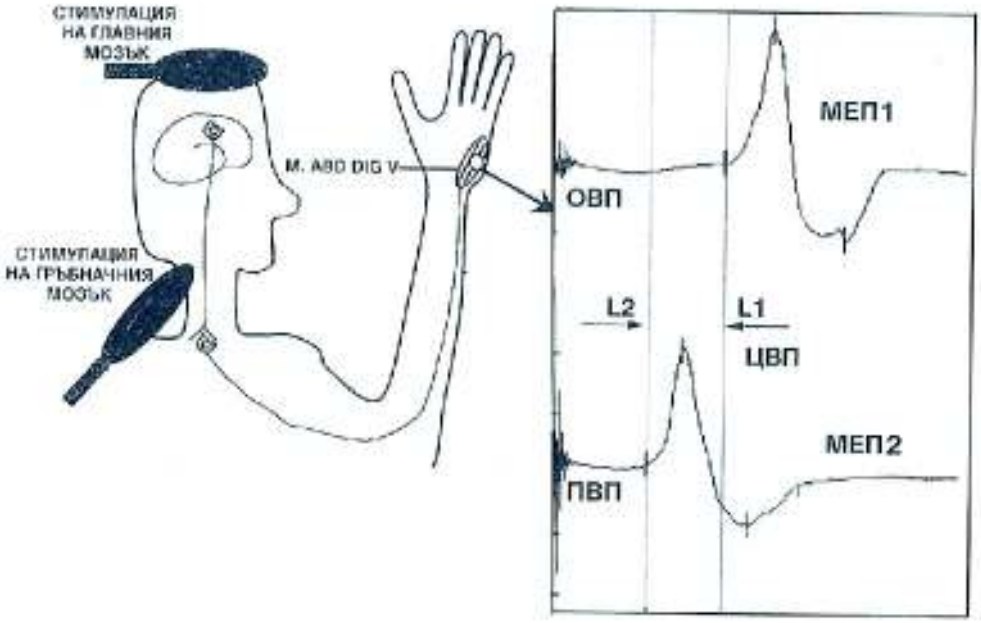
Периферното време на провеждане (ПВП) от гръбначния мозък до мускулите на ръцете се получава при магнитна стимулация върху цервикалната част на гръбначния мозък на ниво С6 - С7 и за краката на ниво L4-L5-S1.

Централното време на провеждане (ЦВП) от моторната кора на главния мозък до гръбначния мозък е разликата между общото и периферното време на провеждане (L1 - L2) или е равно на общото време на провеждане минус периферното време на провеждане плюс 1 ms забавяне на спинално ниво (ЦВП = ОВП - ПВП + 1 ms) (фиг. 2).

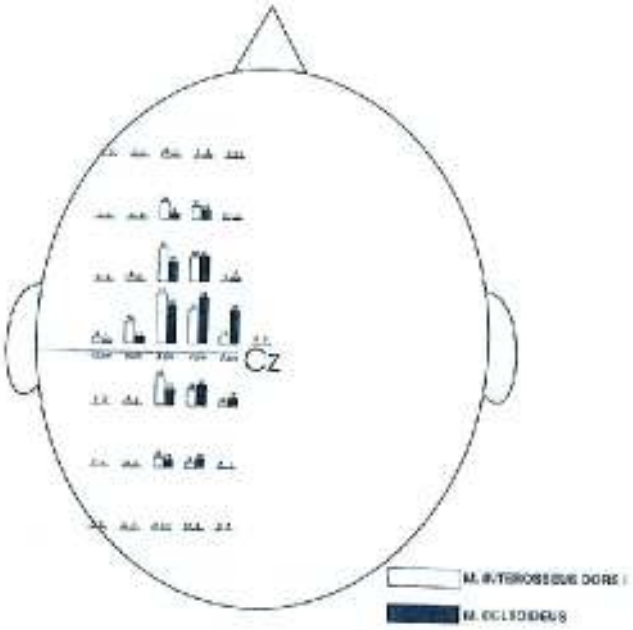
ЦВП от моторната кора до С8 сегмент при отвеждане на МЕП при здрави от m. abductor digiti minimi и от моторната кора до S1 сегмент при отвеждане на МЕП от m. gastrocnemius е 6.3 ± 0.89 ms и съответно 13.1 + 2.5 ms (8; 18).

Schulze-Bonhage и съавтори (1998) доказват чрез ТМС, че кортикалната точка за максимална амплитуда на МЕП от m. interosseus dorsalis I е средно на 5.7 + 1.2 cm латерално от Cz, а за m. deltoideus е средно на 4.3 ± 1.1 cm латерално от Cz (фиг. 3).

Фиг.2 Схема за стимулиране на главния и гръбначния мозък и определяне на ЦВП.МЕП 1 е отведен от m.abductor digiti minimi след транскраниална магнитна стимулация,МЕП 2-след цервикална магнитна стимулация.ЦВП се изчислява като от латенция L1 се вади латенция L2.

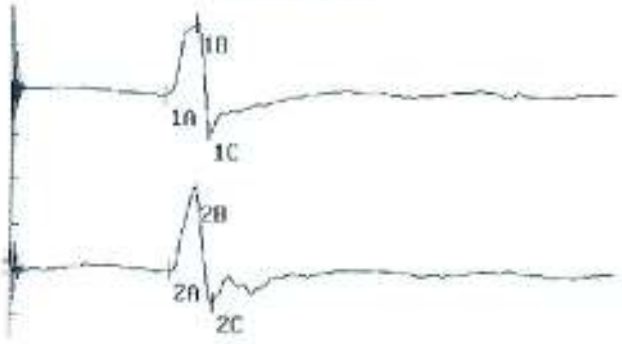


Фиг.3 Кортикална точка за магнитна стимулация за получаване максимална амплитуда на МЕП от m.interosseus dorsalis I е на 6cm латерално от Cz, а за m.deltoideus е на 4cm латерално от Cz (Schulze-Bonhage и съавтори,1998).



Прагът на възбуждане в норма е от 45 до 55 % от изходната мощност на магнитния стимулатор за мускулите на ръката, 64 - 75 % за мускулите на гърба, на гърдите, на коремните мускули и долните крайници и 75 - 80% за мускулите около тазобедрената става. Силата на стимула се увеличава постепенно до получаването на МЕП с най-висока амплитуда и най-късо латентно време. Амплитудите на МЕП дават информация за активиране на мотоневроните при всяка кортикална стимулация (4; 14). По форма МЕП са като СМАП, отведени от мускулите при стимулация на периферните нерви, но със собствена характеристика, латенция, амплитуда, продължителност и се появяват при определен праг на сти-

Фиг.4а СМЕП получен от m.extensor digitorum brevis при 60% с латенция 23,4ms и амплитуда 1,2mV за горно трасе и латенция 24,0ms и амплитуда 1,2mV за долно трасе.

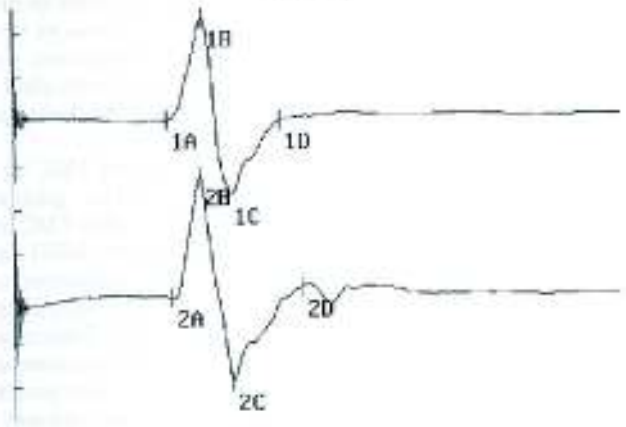


мулиране (фиг. 4а, 4б, 4в).

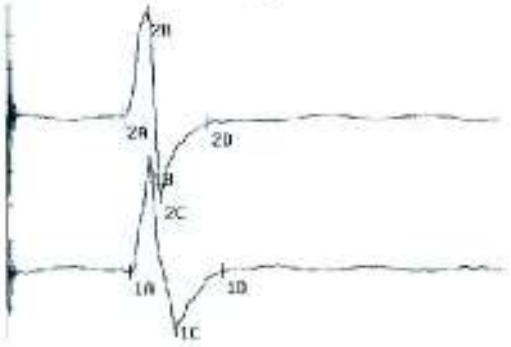
Предимствата на магнитната стимулация са значителни. Тя е безопасна, безболезнена, неинвазивна. При магнитната стимулация не се изисква специална подготовка на електродите и кожата, както при електрическата стимулация. Едновременно с това е и ефективна. Магнитната стимулация не зависи от костната и мастната тъкан при стимулиране на периферните и централните моторни пътища и не предизвиква ранни странични явления. Тя се прилага успешно при стимулация на главата, врата, точката на Ерб и спиналните моторни корешета. По-малко се използва за рутинното изследване на периферните нерви.

В литературата е дискусионен въпросът за появата на някои късни странични явления. Известно е обаче, че електрическата нервна стимулация е болезнена и болш-

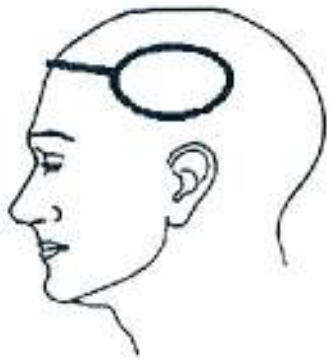
Фиг.4б СМЕП получен от m.extensor digitorum brevis при 70% с латенция 24,0ms и амплитуда 2,4mV за горно трасе и латенция 23,2ms и амплитуда 2,7mV за долно трасе.



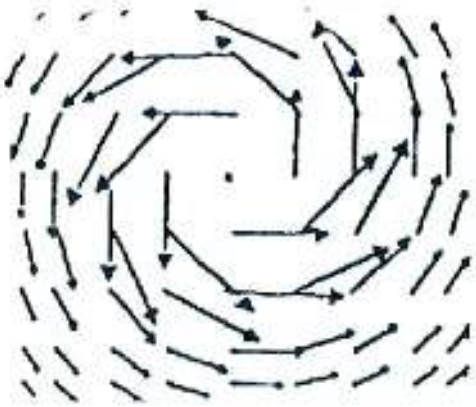
Фиг.4в СМЕП получен от m.extensor digitorum brevis при 100% с латенция 23,4ms и амплитуда 4mV за горно трасе и латенция 24ms и амплитуда 4,6mV за долно трасе.



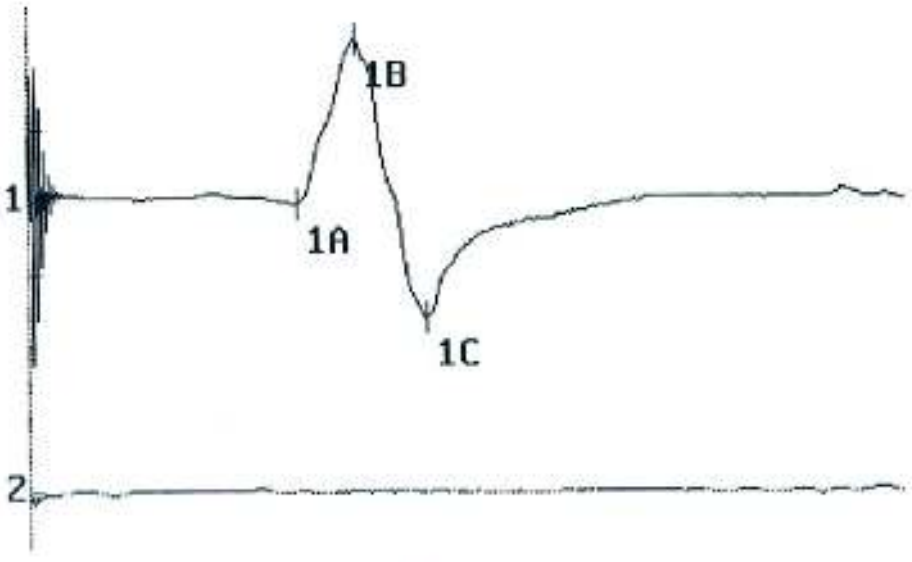
Фиг.5 Стимулиране на лявата хемисфера (а).Потокът на импулсите се движи обратно на часовниковата стрелка (б).МЕП получен от m.abductor digiti V вдясно с латенция 24,0ms и амплитуда 3,9mV.



а



б



В

те не се чувстват комфортно (1; 7; 16).

МС има и недостатъци: техниката е обемиста и скъпа, честотата за подаване на магнитните стимули е ниска, а при по-висока честота магнитният стимулатор загрява. Трудно се определя и контролира точното място за МС, тъй като има не точка, а зона на стимулация. Освен това е затруднено изследването на Н-рефлекса и F-вълните. Към недостатъците на магнитната кортикална стимулация може да бъде отнесено и непостоянството (варирането) на амплитудите на МЕП и липсата на специфичност при заболяване на моторните двигателни неврони, при множествена склероза и при цервикална спондилоза с гръбначно-мозъчна компресия (9; 22; 6; 12). Прагът на възбуждане и възстановяване на магнитния импулс протича по-дълго отколкото при електрическия импулс. Контраиндикации на МС са метални предмети, поставени след операция на мозъка, при болни прекарали остър миокардит, със сърдечни аритмии и екстрасистоли. В литературата има описани случаи за получени епилептични припадъци при магнитна стимулация (10; 3). При малки деца магнитната стимулация може да активира лицевите мускули и да предизвика временно нарушение на слуха (17).

Независимо от ограниченото приложение на магнитното стимулиране на периферната нервна система, поне в два случая тя има свойствени предимства:

а. При деца, които като правило трудно понасят електрическо стимулиране, магнитната стимулация позволява да се измери скоростта на провеждане, абсолютно необходима за диференциране на демиелинизиращите и аксоналните невропатии.

б. При демиелинизиращите невропатии чрез кортикално стимулиране може да се открие забавеното провеждане в най-проксималните нервни сегменти. F - вълната може също да разкрие това забавено провеждане, но както е известно, тя липсва при тежките невропатии.

При стимулиране, амплитудата на МЕП зависи от твърде сложни взаимодействия между моторната кора и предпоровите клетки. Това дава отражение върху сумираната активност от централните и периферните мотоневрони. С увеличаване интензитета на стимула, отговорите стават по-стабилни (13). Върху стабилността на амплитудата оказват влияние много фактори. От особена важност е положението на бобината: дори при минимална промяна на нейния ъгъл, без да се променя местоположението ѝ, драстично може да бъде променена амплитудата и съответно отговорите. Дори и най-лека мускулна контракция позволява да се получи отговор, за това е важно да се знае дали този отговор е получен докато мускулът е в покой или при контракция.

Преди това, че амплитудите варират, клиничната им стойност все пак е ограничена. Опитът показва, че когато се сравняват двете страни, ако разликата е 50 % или повече, то за пациенти без заболяване на периферния двигателен неврон, това може да се счита за отклонение от нормата.

Съотношението МЕП/СМАП отчита влиянието на периферния двигателен неврон и е много по-надежден индикатор за заболяване на главния мозък. Но и това съотношение варира при здрави от 10 до 100 %. Съотношението МЕП/СМАП (в %) отразява активирането на броя на коровите мотоневрони при определен праг на МС. При максимална магнитна стимулация амплитудата на МЕП от хипотенара достига около 40% от тази на СМАП (23). При повторно кортикално стимулиране може да се активират различни двигателни единици (5).

При ТМС точното определяне на мястото на прилагане на стимула има много съществено значение. Бобината на магнитния стимулатор за двете хемисфери се поставя на 3-4 cm латерално и назад от върха на черепа за изследване на горните крайници. Потокът на импулсите за лявата хемисфера е обратно на часовниковата стрелка, а за дясната е по часовниковата стрелка (фиг. 5 и 6).

Латенцията и амплитудата на МЕП при ТМС зависят от състоянието на изследвания мускул - дали е в покой или извършва волева контракция. При ТМС с максимална моцност на стимула по-трудно МЕП се получават, докато при леко мускулно съкращение с постепенно увеличаване интензитета на стимулиране по-лесно се предизвиква отвеждане на МЕП. Доказано е, че минималната мускулна активност е в състояние да намали прага на ТМС, при което се наблюдва рязко увеличаване на амплитудата и намаляване на латентното време на моторните евокирани потенциали. Необходимо е да се получат четири до пет отговора, като се измерва този с най-къса латенция (19; 20; 8). Това показва и нашият опит. При някои заболявания МЕП може да е със значително намалена амплитуда и тогава за нейното повишаване е необходимо умерено волево съкращение. Увеличаването на амплитудата на МЕП показва рекрутиране и синхронизация на числото на спиналните мотоневрони и увеличаване броя на възбудените от предпороговите клетки. По-малка фацилитация на амплитудата на МЕП може да се наблюдава и при неспецифични приоми като изваждане на езика или броене на глас (11; 2).

От мускулите на краката най-лесно се получават МЕП при изследване на m. quadriceps femoris и m. extensor digitorum brevis.

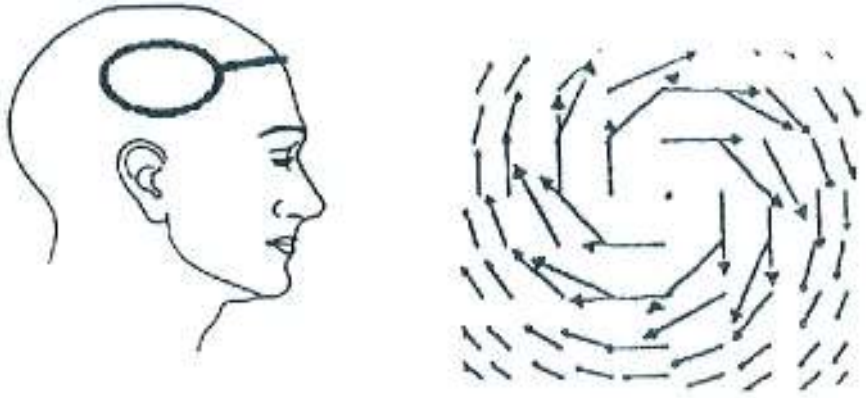
Мускулите на долните крайници се активизират, когато бобината на магнитния стимулатор се постави на 4-6 cm пред темената област, контралатерално от страната на отвеждане на МЕП или по средната линия на върха на черепа за долните крайници (фиг. 7).

За отвеждане на МЕП от мускулите на краката при здрави хора е необходим по-висок интензитет. Това е така, защото коровото представителство на мускулите на краката лежи по-дълбоко в противоположната хемисфера и се получава дисперсия на импулсите, които преминават по цялата дължина на гръбначния мозък в сравнение с тези, които завършват в шийните сегменти.

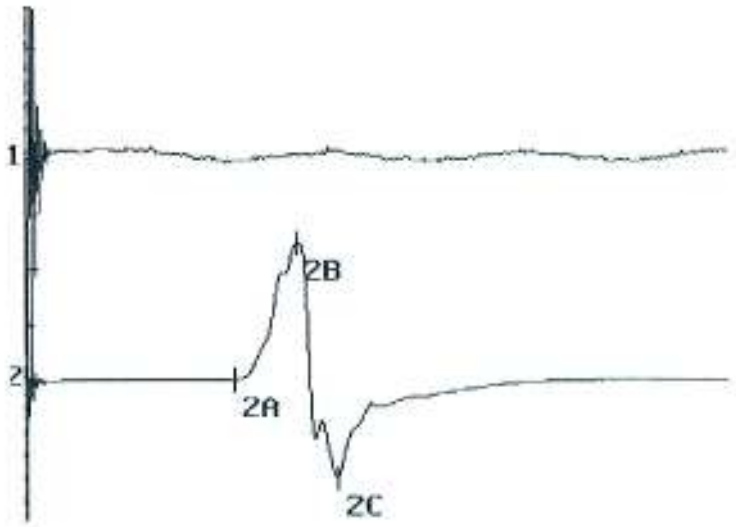
ЛИТЕРАТУРА

1. Barker A., Freeston R., Jalinous, Jarratt J. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. Neurosurgery, 1987, 20, 100-109.
2. Chiappa K., Cros D., Cohen D. Magnetic stimulation: Determination of coil current flow direction. Neurology, 1991, 41, 1154-1155.
3. Classen J., Witte O., Schlaug G., Seitz R., Hefftruser H., Bernske R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1995, 94, 19-25.
4. Cohen L., Bandinelli S., Topka H., Fuhr P., Roth B., Hallet M. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. Electroencph. clin. neurophysiol., 1991, 43, 36-50.
5. Desmedt J., Van der Kamp W., van den Brink A., Stijl M., van Dijk J. Influence of electrode size and size on variability of magnetic evoked potentials. Muscle & Nerve, 1990, 20, 1779-1782.
6. Eisen A., Shtybel W., Murphy K., Hoirch M. Cortical magnetic stimulation in amyotrophyc lateral sclerosis. Muscle & Nerve, 1990, 13, 146-151.
7. Evans B., Litchy W., Daube J. The utility of magnetic stimulation for routine peripheral nerve conduction studies. Muscle & Nerve, 1988, 11, 1074-1078.
8. Hess C., Mills K., Murray N. Measurment of central motor conduction times in multiple sclerosis by magnetic stimulation. Lancet, 1986, 4, 355-358.
9. Hess C., Mills K., Murray N. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J. Physiol., 1987, 388, 397-419.
10. Homberg V., Netz J. Generalized seizures induced by transcranial magnetic

Фиг.6 Стимулиране на дясната хемисфера (а).Потокът на импулсите се движи по часовниковата стрелка (б).МЕП получен от m.abductor digiti V вляво с латенция 25,0ms и амплитуда 4,2mV.

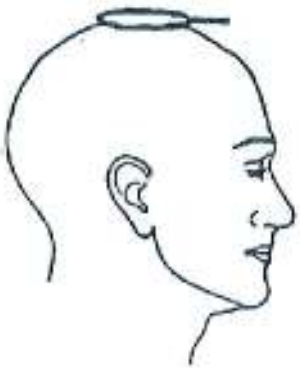


а б



В

Фиг.7 За изследване на долни крайници магнитният стимулатор се поставя по средната линия на върха на черепа.





stimulation of motor cortex. Lancet, 1989, 2, 1223.
11. Hufnagel A., Elger C., Marx W., Ising A. Magnetic motor-evoked potentials in epilepsy: Effects of the disease and of anticonvulsant medication. Ann. Neurol., 1990, 28, 880-886.
12. Ingram D., Swash M. Central motor conduction is abnormal in motor neuron disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1987, 50, 159-166.
13. Kiers L., Cros D., Chiappa K., Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. Electroencephalogr Clin neurophysiol. 1993, 89, 415-423.
14. Krings T., Chiappa K., Foltys H., Reinges M., Cosgrove G., Thron A. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. Neurosurg Rev. 2001, 24, 171-179.
15. Merton P., Morton H. Electrical stimulation of human motor and visual cortex through scalp. J Physiol (Lond), 1980, 305, 9.
16. Ono S., Oishi M., Du C., Takiwa T. Magnetic stimulation of peripheral nerves. Comparison of magnetic stimulation with electrical stimulation. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1995, 35, 317-320.
17. Pascual-Leone A., Cohen L., Shotland L., Dang N., Pikus A., Wassermann E., Basil-Neto J., Valls-Sole J., Hallett M. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. Neurology, 1992, 42, 647-651.
18. Robinson L., Jenkin P., MacLean I. Central motor conduction times using transcranial stimulation and F wave latencies. Muscle & Nerve, 1988, 11, 174-180.
19. Rossini P., Cracco R., Cracco J., Hallett M., Murray N. Cortical involvement in long latency upper limb somatosensory evoked potentials in man: interpretation of recordings with non-invasive, cervical and scalp electrodes. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1985, 61, 425-435.
20. Rossini P., Barker A., Berardelli A., Caramia M., Caruso G., Cracco R., Dimitrijevic M., Hallett M., Katayama Y., Lücking C. et. al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994, 91, 79-92.
21. Schulte-Bockhoff A., Cichon B., Terbert A. Cortical representation of proximal and distal arm muscles as assessed by focal transcranial magnetic magnetic stimulation. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1998, 38, 81-86.
22. Thompson P., Day B., Rothwell J., Dick J., Cowan J., Asselman P., Griffin G., Shawley V., Marsden C. The interpretation of electromyographic responses to electrical stimulation of the motor cortex in diseases of the upper motor neuron. J. Neurol. Sci., 1987, 80, 91-110.
23. Van der Kamp W., Zwinderman A., Ferrari M., van Dijk J. Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. J Clin Neurophysiol. 1996, 13, 164-171.

Адрес за кореспонденция:
Б. Ишпекова
Н.Мурадян
София 1504, ул. "Бяло море" 8,
УБ "Царица Йоанна"
Клиника по невромиология, Тел. 9432-525

Обзор
МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ
II ЧАСТ

Б. Ишпекова, Н. Мурадян
Невромиологична клиника, Университетска болница "Царица Йоанна"
Медицински Университет - София

MAGNETIC STIMULATION
PART 2

B. Ishpekova, N. Muradyan

With different diseases some untypical disorders of excitation along the central structures of the brain and spinal cord may arise and these are accompanied by a delayed conduction velocity, a reduced amplitude of the motor evoked potentials or lack of response when stimulating the motor zone of the brain. Transcranial magnetic stimulation is applied to the patients with ischemic stroke and can be used in the early stages as a prognostic tool. Magnetic stimulation is applied in one of the most widespread demyelinating diseases of the central nervous system - multiple sclerosis. Through transcranial and cervical magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease changes are found in the motor evoked potentials and in silent period. Magnetic stimulation is applied mainly in spastic paralysis, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, to stimulate the spinal roots and the peripheral nerves, which are difficult to stimulate electrically - nn. phrenicus, femoralis, ischiadicus.

Key words: magnetic stimulation, diseases of the CNS, PNS

При различни заболявания може да възникнат неспецифични нарушения на възбуждането по централните структури на главния и гръбначния мозък и те се съпровождат със забавено време на провеждане, намаляване на амплитудата на моторните евокирани потенциали или липсата на отговори при стимулиране на моторната зона на кората на главния мозък. Транскраниална магнитна стимулация се прилага при болни с исхемичен мозъчен инсулт и се използва като прогностична стойност в ранните стадии. Магнитната стимулация се прилага при едно от най-разпространените демиелинизиращи заболявания на ЦНС - множествена склероза. Чрез транскраниална и цервикална магнитна стимулация при болни с Паркинсонова болест се установяват промени на моторните евокирани потенциали и период на мълчание. Магнитна стимулация се прилага при спастични парализи, хорея на Huntington, амиотрофична латерална склероза, за стимулиране на спиналните нервни коренчета и на периферните нерви, които са трудни за електрическа стимулация - nn. phrenicus, femoralis, ischiadicus.

Ключови думи: магнитна стимулация, заболявания на ЦНС, ПНС

При различни заболявания може да възникнат неспецифични нарушения на възбуждането по централните структури на главния и гръбначния мозък и те се съпровождат със забавено време на провеждане, намаляване на амплитудата на моторните евокирани потенциали (МЕП) или липсата на отговори при стимулиране на моторната зона на кората на главния мозък. Удължаване на централното време на провеждане (ЦВП) се получава при демиелинизиращи заболявания (множествена склероза, дегенерация на кортикоспиналния път, амиотрофична латерална склероза или наследствени заболявания), тумори на главния мозък и дискогенни компресии на гръбначния мозък. Подобни нарушения настъпват и при мозъчносъдови заболявания, наследствени моторно-сетивни невропатии, полирадикулоневропатия тип Guillain - Barre, хронични възпалителни демиелинизиращи полирадикулоневропатии, мултифокална моторна невропатия и при болни с моноклонална гамапатия.

Транскраниална магнитна стимулация (ТМС) се прилага на болни с **исхемичен мозъчен инсулт** и се използва като прогностична стойност в ранните стадии на мозъчносъдовите заболявания и в хроничния стадий на исхемичния мозъчен инсулт (3; 29; 9; 38). Установена е голяма разлика на амплитудата на МЕП между засегнатата и здравата страна.

Прилагането на ТМС е с прогностична цел в острия стадий на исхемичния мозъчен инсулт и определяне степента на засягане на кортикоспиналния път (20; 9; 32; 24). При мозъчен инсулт продължителността на периода на мълчание (silent period) отляво засегнатата страна, в сравнение със здравата, е значително удължена.

При кортикални и субкортикални увреждания ЦВП се увеличава. Наличието на МЕП дава добра прогноза за възстановяване, докато липсата е показател за лоша прогноза (6;49; 36; 30; 2). ЦВП корелира със степента на слабост на мускулите, а увеличеният интензитет на магнитно стимулиране с повишаване на сухожилните рефлекси (16; 50; 53).

При болни с мозъчносъдови заболявания не всеки стимул предизвиква МЕП. Възможно е да се дължи на недостатъчно сумиране в алфа-мотоневронния пул след увреждане на части от кортикоспиналните неврони. Получените МЕП са с удължени латенции и намалени амплитуди. Може да се приеме, че намалената амплитуда на МЕП се дължи на редуцирания брой десцендиращи влакна, които завършват в спиналния мотоневронен пул.

ТМС може да помогне за прогноза на **комапозно болните** и за ранната оценка на функциите на пирамидния път. МЕП много по-често липсва при тези болни, отколкото соматосензорните евокирани потенциали (СЕП). МЕП имат по-висока специфичност, а СЕП са по-чувствителни (25). СЕП могат да се отвеждат при МС на различни скелетни мускули. Най-често се стимулират m. deltoideus, m. rectus femoris, m. tibialis anterior, m. gastrocnemius и паравертебралните мускули L1 - L5 (58).

Изследването на централните двигателни пътища се прилага широко при различни **демиелинизиращи увреждания** на ЦНС.

Намаляване на низходящия поток на възбуждане в резултат на блок на провеждане на някои влакна или загуба на част от влакната поради дегенерация, мозъчни инфаркти, обемни процеси на главния и гръбначния мозък, забавя възбуждането на мотоневроните на предния рог на гръбначния мозък и латенцията се увеличава, като едновременно се намалява амплитудата на МЕП.

При демиелинизиращите процеси на ЦНС е възможен още един механизъм за забавяне на ЦВП в резултат на намаляване чувствителността на дебелите миелинизирани влакна към ТМС, като се запазва възбудимостта им при стимулиране на коренчетата в гръбначния мозък. Намаляване на амплитудата на отговора или липса на потенциал може да бъде като резултат от намаляване възбудимостта на мотоневроните на гръбначния мозък и активно потискане на функциите на кортикоспиналните пътища по типа на пресинаптично задържане.

МС се прилага при едно от най-разпространените демиелинизиращи заболявания на ЦНС - **множествена склероза**. При МС на болни с множествена склероза се откриват нарушения на провеждане по пирамидните влакна и увеличаване на прага на възбуждане на пирамидните клетки. Според Barker и Freeston (1987) при 62% от болните с множествена склероза, ЦВП е увеличено, докато амплитудата и формата са в норма. При компресия на гръбначния мозък се получава МЕП с ниски амплитуди по-често, отколкото удължено ЦВП. При МС на болни с множествена склероза се наблюдава значително увеличаване на прага на възбуждане за МЕП в покой. Получените МЕП са полифазни и с удължени латенции (Murray,1990). При болните със силно намалена волева активност МЕП по-лесно се отвеждат от мускулите на роцете, докато от мускулите на краката се отвеждат твърде рядко (38).

Промените при МС при болните с множествена склероза са неспецифични и могат да се получат и при други заболявания на гръбначния мозък (12; 13). Вероятно тези изменения на МЕП се дължат на намаление и дисперсия на потока от импулси по кортикоспиналните влакна, на нарушение на сумирането на постсинаптичните потенциали в мотоневроните на предните рога на гръбначния мозък и блокиране на провеждането на пирамидните пътища, които вероятно зависят от честотата на генериране на импулсите (21).

При болно с **екстрапирамидна увреда** ЦВП е в норма, тъй като пирамидните пътища са интактни. Доказано е, че при болни с **Паркинсонова болест** амплитудата на МЕП при МС е по-висока от нормалната (22; 41). Това се наблюдава и от други автори, които доказват освен увеличение на амплитудата също така и намаление на праговете на невроните на засегнатата страна, намаление на инхибиторния период при стимулация на мозъчната кора и увеличение на амплитудата на F Вълната от страната на ригидността (14).

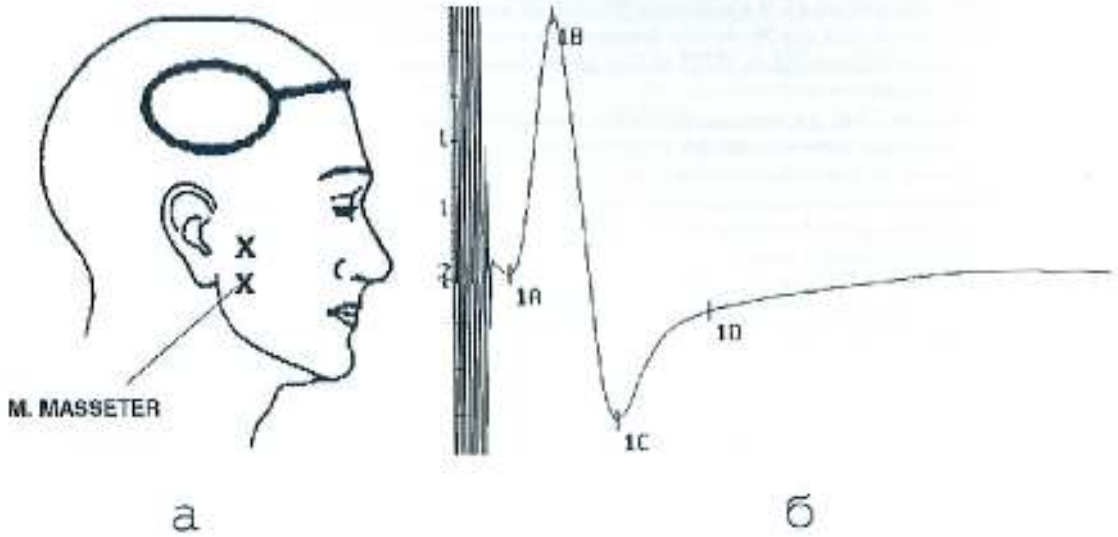
При ТМС по време на волево мускулно съкращение се предизвиква т. нар. феномен на потискане, който представлява дълъг период на мълчание (silent period). Периодите на мълчание са най-продължителни при отвеждане от малките мускули на ръката (от 200 до 300 ms) и най-къси в проксималните мускули на ръката.

Чрез транскраниална и цервикална МС при болни с Паркинсонова болест се установяват промени на МЕП и период на мълчание. МЕП се отвеждат с повърхностни електроди поставени върху m. interosseus dorsalis I. При леко волево съкращение на мускула се стимулира мозъчната кора и цервикалните коренчета на ниво С7 около осем пъти. Измерва се най-късата латенция и най-високата амплитуда на МЕП. Продължителността на периода на мълчание е интервалът от началото на латенцията на МЕП до възвръщане на биоелектричната активност.

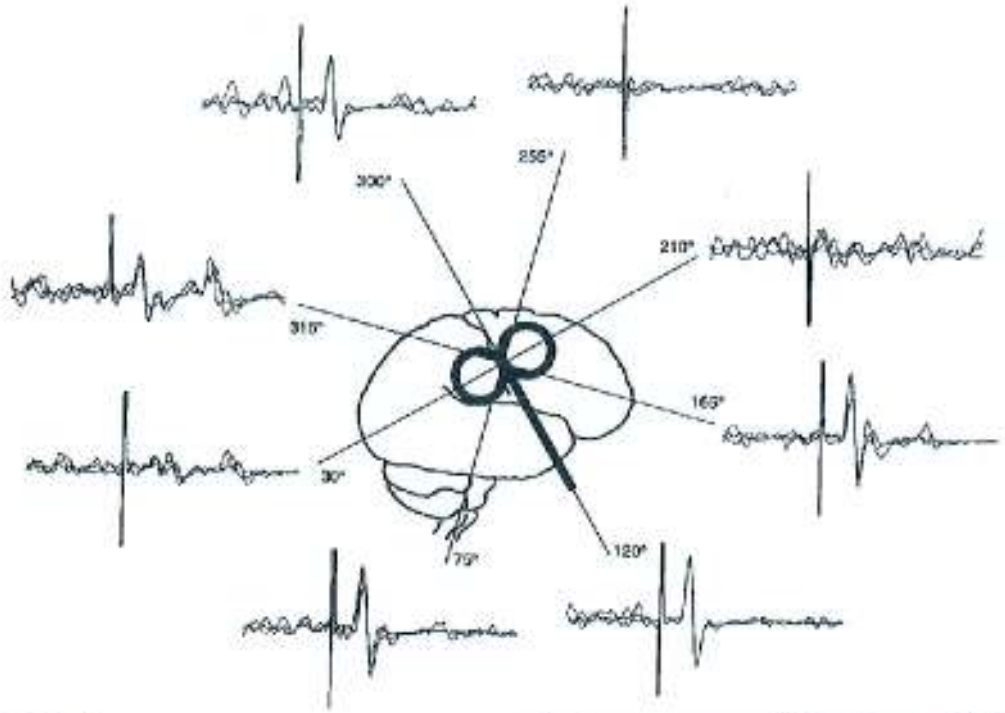
Интракраниалните части **на моторните краниални нерви - V, VII, XI и XII** се стимулират лесно с магнитен стимулатор. МЕП могат да се отвеждат от лицевите, дъвкателните и от мускулите на шията и езика. МЕП са отвеждани от дъвкателните мускули чрез транскраниална магнитна стимулация при здрави (17; 34; 54), както и при болни с хемилегия, тригеминална невралгия и при болни с ААС. (17; 52). Отвеждането на МЕП от m. masseter е двустранно. Бобината на магнитния стимулатор се поставя на 4 cm латерално от върха на черепа на линията към ушната мида. Отвеждащият активен електрод се поставя върху m. masseter, а референтният на 2 cm над него (28; 44; 42) (фиг.1).

Според Guggisberg и съавтори (2001) най-висока и постоянна амплитуда на МЕП се получава от m. masseter, когато бобината на магнитния стимулатор се поставя под ъгъл 120° на фронто-сагиталната линия с най-нисък интензитет (50 - 80%). Латенциите са между 5.3 и 6.5 ms (средна 5.8 ms) и средната амплитуда е

Фиг.1 Схема за поставяне на магнитен стимулатор на черепа и отвеждащите електроди на m. masseter (а). МЕП получен от m. masseter с латенция 4,2ms и амплитуда 4,5mV (б).



Фиг.2 МЕП отведен от m. masseter и предизвикан при контралатерална транскраниална магнитна стимулация. Най-висока и най-постоянна амплитуда е намерена под ъгъл 120° и 300°, докато най-малки МЕП се намират под ъгъл 30°, а също така под ъгъл 210° и 250° (Guggisberg и съавтори, 2001).



1.42 ± 0.73 mV (фиг.2).

ТМС се прилага на n. facialis. Стимулацията е подходяща и много по-поносима, отколкото електрическото стимулиране върху foramen stylomastoideum. Отговорите се получават много лесно и позволяват директно стимулиране върху интракраниалната част на n. facialis ипсилатерално и контралатерално.

При болни с **парализата на Bell** при стимулиране на ипсилатералната страна МЕП не се отвежда в 90% от тях, латенциите на мигателния рефлекс са удължени или липсват отговори. Провеждането по периферната част на n. facialis е забавено или е в норма, но най-често са намалени амплитудите на М-отговорите. При някои болни се установява блок на провеждане при ипсилатерална МС. Когато латенциите са забавени, прогнозата е по-лоша и възстановяването е по-бавно (32). Прилагането на МС при болните с парализата на Bell дава информация през мястото на увредата и може да се определи по-точно прогнозата. Електрическата стимулация е за дистална увреда на n. facialis. Комбинацията от двете стимулации подобрява диагностичните възможности при изследване на n. facialis, който може да бъде увреден при различни заболявания (35; 44; 48; 43).

Проксималната част на n. facialis може да бъде изследвана чрез МС. ТМС на n. facialis е извършена за първи

тът от Mittay (1987). До въвеждането на МС електрофизиологично изследване на проксималната част на n. facialis бе трудно и се осъществяваше чрез F вълната (35; 48; 43; 47).

ТМС може да бъде приложена за разграничаване на интракраниалните увреди на n. facialis от периферен невpит. Чрез ТМС може да се диагностицира засягането на n. facialis при тумори в понто-церебеларния ъгъл (44; 57; 56).

ЦВП се определя като се прилага електрическа стимулация на n. facialis върху foramen stylomastoideum за определяне на периферното време на провеждане и след това се прилага МС върху темпоро-тилната области за получаване на транскраниалното време на провеждане. МС е нов метод за изследване на n. facialis.

Бобината на стимулатора може да бъде лесно премествана до получаване на максимален отговор. Интензитетът на стимула се увеличава до получаване на постоянна латенция и амплитуда-максимален отговор (от 30 до 50% от капацитета на стимулатора) (48). Най-малко трябва да бъдат записани три отговора и да се измери латенцията и амплитудата на МЕП. Средните стойности на латенциите n. facialis са 5.03 + 0.53 ms, а средната амплитуда е 2.5 ± 0.30 mV за здрави лица (40).

МЕП могат да се отвеждат от горните лицеви мускули (m. frontalis, m. orbicularis oculi и m. nasalis) двустранно и от долните лицеви мускули (m. orbicularis oris, m. mentalis и от) при контралатерална стимулация (17; 15; 5; 35; 26; 40).

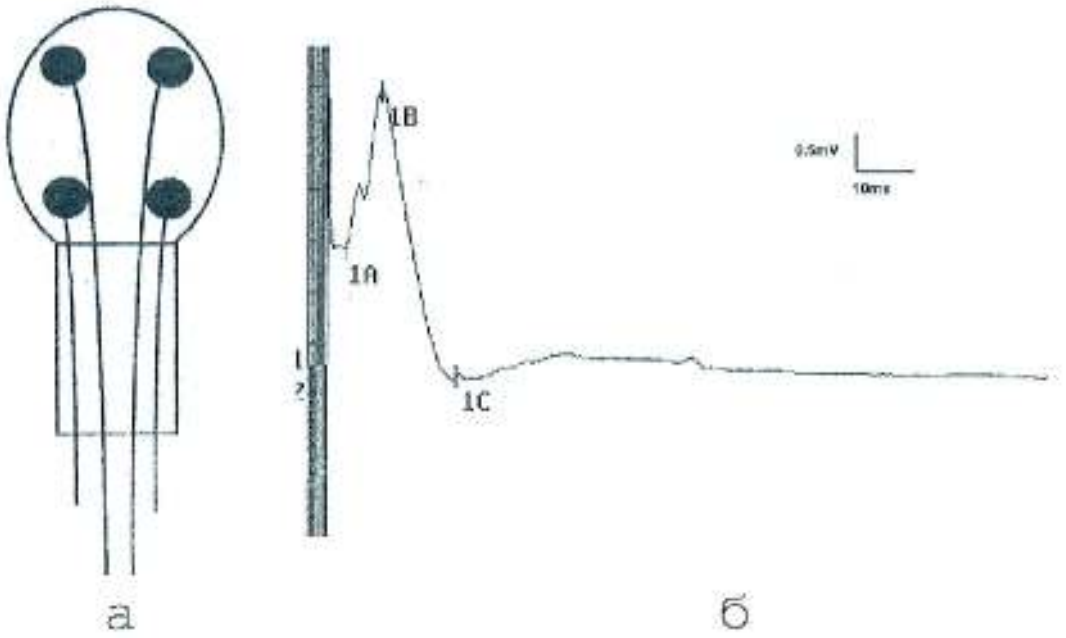
ТМС е прилагана при болни с **лицев хемиспазъм** и със **синкинезии** след невpит на n. facialis. Лицевият хемиспазъм може да се дължи на компресия на коренчетата на n. facialis от кръвоносен съд или на фокална демиелинизация (39). За пръв път ТМС е приложена при болни с лицев хемиспазъм от Laskawi и съавтори (1990). Установена е намалена амплитуда на МЕП и забавени латенции на отговорите. Патологични синкинезии най-често се получават след невpит на n. facialis. Ако при магнитна стимулация се установи забавено провеждане, може да има увреда на интракраниалния сегмент на n. facialis (37). МС е ефективен метод за доказване локализацията на интракраниалната увреда на n. facialis (40).

При различни заболявания се засяга n. hypoglossus. Най-честото изследване на езика е иглената електромиография и определяне на периферната латенция на n. hypoglossus (30). По-късно започват да се изследват проксималният периферен и централният сегмент на нерва чрез МС. Магнитният стимулатор се поставя на 2 - 4 cm латерално от върха на черепа. МЕП се отвежда от езика при лека болева контракция за по-лесно получаване на отговора. Активният и индиферентният електрод се поставят от двете страни на езика. Най-малко три отговора трябва да се получат за анализиране. Латенциите се измерват от първото отрицателно отклонение и амплитудите от пик до пик (фиг. 3).

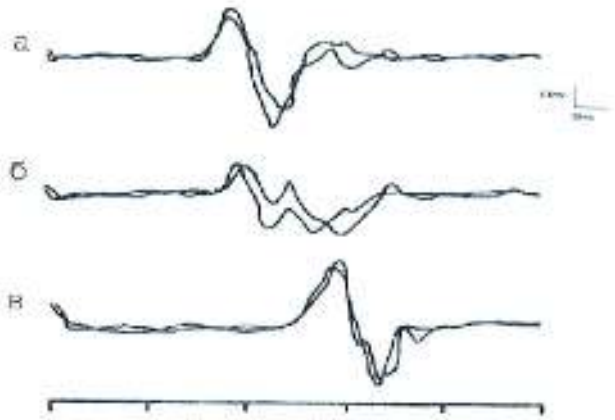
ТМС е много подходяща за прилагане при **спастична парализа (болест на Strumpell)**, заболяване, при което се развива постепенно изолирана двустранна увреда на пирамидния път. При болните със спастична парализа липсват МЕП, или ЦВП е силно забавено. Наблюдава се намаление на чувствителността на коровите структури към МС. Твърде често МЕП не се получават даже при максимална МС, а също така е трудно да се отвърже стабилен отговор при леко болево мускулно съкращение. Отчасти това се обяснява с нарушение на тонуса, което обикновено се проявява паралелно с повишаване прага на стимулация при тези болни (45). При отвеждане на МЕП от m. abductor pollicis brevis ЦВП е от 11.9 до 18.3 ms (норма 4.4 - 8.4 ms), от m. abductor digiti minimi е от 7.6 до 16.9 ms, а от m. tibialis anterior - от 30.1 до 39.3 ms (норма 9.0 - 16.2 ms) (47) (фиг. 4).

ЦВП от малките мускули на ръцете при **атаксията на Friedrich** е най-често удължено, амплитудата е нис-

Фиг.3 Схема за поставяне на повърхностните електроди върху езика (а). МЕП отведен от езика с латенция 4,6ms и амплитуда 2,8mV при здрав човек.



Фиг.4 МЕП отведени от m.tibialis anterior при ТМС при здрав човек с латенция 29,0ms (а), при болни с наследствена спастична параплегия (болест на Strumpell) с латенция 52ms (б) и 47ms (в) (Shady и съавтори,1991).



ка и с дисперсия (18). При отвеждане от малките мускули на краката чувствителността е по-висока. При другите церебрални атаксии засеганията не са така тежки и толкова чести.

Хорея на Huntington с дистрофичен процес на главния мозък, по-силно са засегнати челните дялове и кората. При болни с това заболяване е приложена МС (37). Изследването се прилага главно за доказване, че провеждането по кортикоспиналния път е нормално. Отбелязва се по-скоро дисфункция, отколкото промени в дегенериращите моторни пътища.

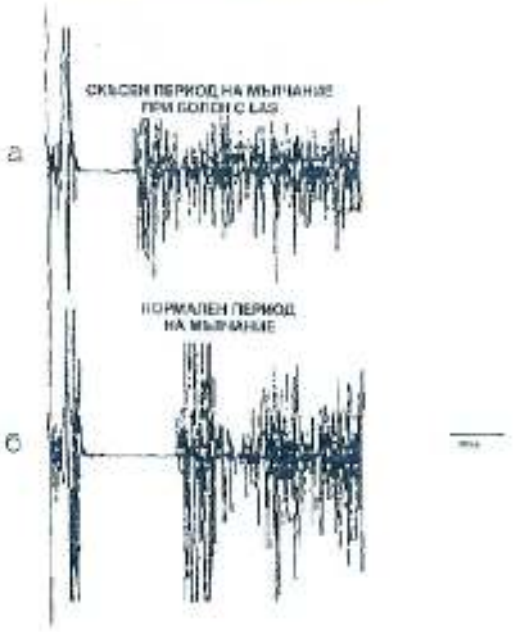
За стимулиране на спиналните нервни коренчета бобината на стимулатора се поставя в областта на foramen intervertebrale.

Висок е процентът на патологични промени на МЕП при болни с **миелопатия**. ЦВП е често удължено, праговият повишен, а отговорите са с дисперсия и с максимални амплитуди. Тези патологични промени на ЦВП могат да предшестват клиничните данни за миелопатия. Забавеното ЦВП вероятно е най-ранната проява на компресия на гръбначния мозък, преди да бъде доказано това с магнитен резонанс (51,23).

За доказване на диагнозата **ALS** освен компютърна томография и магнитен резонанс се прилага и неинвазивният метод ТМС. При изследването се установява умерено удължено ЦВП или липса на МЕП (29, 19).

При МС на болните с ALS се откриват промени във функционалното състояние на периферния и централния двигателен неврон. При болните, независимо от тежката клинична картина, не се установяват значителни промени в ЦВП. Редица автори обясняват тези различия с това, че част от аксоните отпадат и се намалява възбудимостта на пирамидните клетки на моторната кора, докато в същото време функцията на провеждане по запазените двигателни неврони е нормална (45). В напредналия стадий на заболяването е намален прагът за стимулиране на моторната кора. Най-голямата промяна при болни с ALS е намалената чувствителност на централните мотоневрони към МС, като интензитетът на стимулиране се увеличава до 85 - 100%. Засегнати са кортикалните инхибиторни механизми. Кортикалният период на мълчание е скъсен в сравнение със здрави лица (22; 21; 55) (фиг. 5).

Фиг.5 Период на мълчание при болен с LAS (хорно прасе) (а) и при здрав (долно прасе) (б). Отвеждането е при леко мускулно съкращение на m.abductor digiti minimi (Weber,Eisen,2002).



Паравертебралната МС се използва за доказване увредата на проксималния участък на нервите при **полиневропатии**.

Измерва се общото, периферното и централното време на провеждане. Ако ЦВП е забавено, може да се предположи заболяване на централния двигателен неврон. Определянето на ЦВП чрез ТМС може да помогне при субклинично засягане на кортикоспиналния път и при пациенти със **синдрома на Guillain - Barre** (31).

Rickford и Fremling през 1965 година първи прилагат МС на периферните нерви у човека. Един от проблемите при МС на периферните нерви е, че не може точно да се определи мястото на стимулиране. Трудно е например да бъдат стимулирани поотделно n. medianus и n. ulnaris в китката. Освен това е почти невъзможно да се получи максимална амплитуда на СМАП, както се получава при електрическо стимулиране. Предимството на електрическата стимулация е, че може лесно и точно да се постави катодът върху периферния нерв и по-точно да се измери скоростта на провеждане (8).

При болни с **нарушена дихателна функция** е необходимо да се изследва **n. phrenicus**. Въпреки че електрическата стимулация (ЕС) се прилага широко, цервикалната МС е по-безболезнена и отговорите от диафрагмата са по-постоянни (59). Увреждането на централния респираторен път може да бъде доказано чрез ТМС на моторната кора и отвеждане на МЕП от диафрагмата. Това изследване има практическа стойност при тежко болни с централна и периферна увреда със засягане на дишането.

При ЕС на **n. femoralis** в пъпковината гънка и в средата на бедрото не винаги се получава супрамаксимален СМАП. Такива запрудяния с ЕС има и при стимулиране на **n. ischiadicus** в областта на глутеалната гънка и в задната средна част на бедрото, както и при n. phrenicus на врата. Затова МС трябва да се прилага при тези

периферни нерви, които са недостъпни за електрическа стимулация или при които не може да се получи супрамаксимално стимулиране и се получава отговор с намалена амплитуда и удължена латенция. Периферните нерви, които лежат дълбоко са подходящи за стимулиране с магнитен стимулатор.

МС на n. femoralis може да се приложи на две места - в средната част на бедрото и в ингвиналната област. Максимален отговор се получава най-добре от m. vastus medialis.

За n. ischiadicus магнитният стимулатор се поставя в глутеалната гънка между tuberositas ischiadica и trochanter major. СМАП могат да се отвеждат от m. soleus, m. abductor hallucis и от m. extensor digitorum brevis.

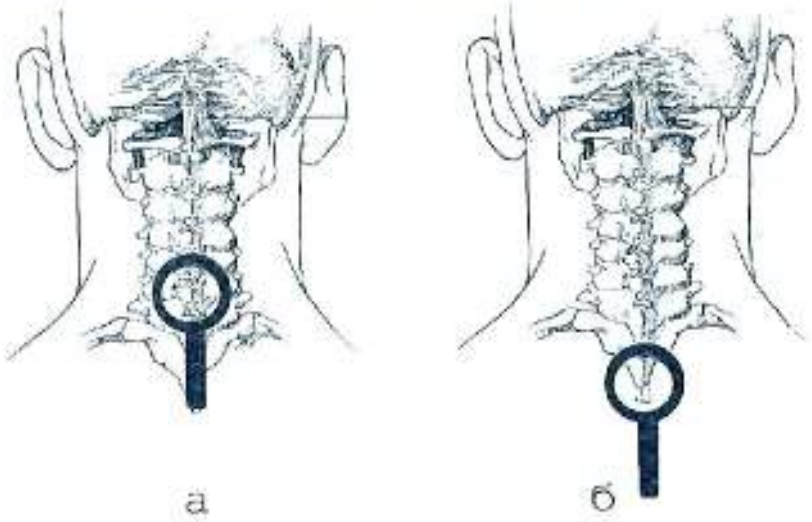
Чрез МС се изследват **шийни, гръдни, поясни, кръстцови коренчета и plexus cervicalis, plexus brachialis, plexus lumbalis и plexus sacralis.**

МС на спиналните коренчета се прилага паравертебрално върху processi spinosi на съответното гръбначно мозъчно ниво. Отвеждането на СМЕП става с повърхностни електроди поставени симетрично от двете страни на едноименни мускули. Латентното време и амплитудата на СМЕП се определят от симетрични миотоми едновременно. Времето на провеждане се определя от началото на стимулирането до получаването на СМЕП и зависи от ръста на изследвания пациент. С кратка латенция са СМЕП, отведени от мускулите на раменния пояс и мишниците. С увеличаване на възрастта се забавят латенциите и ПВП.

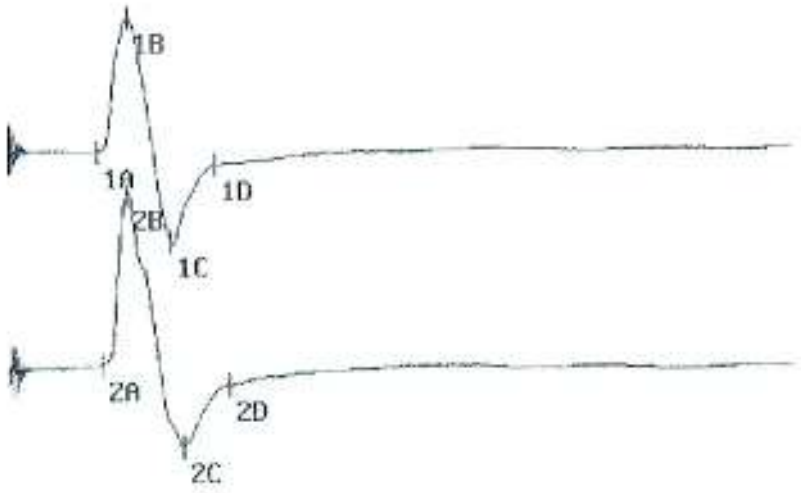
При стимулиране на шийните коренчета активната част на бобината се разполага върху processi spinosi C7 по средната линия или 2 cm латерално. Интензивността на стимула следва да бъде подбирана по такъв начин, че да бъдат регистрирани СМЕП с негативно отклонение. Мощността на стимулиране е по-малка с 10 - 30 % отколкото при стимулиране кората на главния мозък (10).

За оценяване функцията на C8, TH1 коренчета, СМЕП се отвежда от m.abductor pollicis brevis, m.abductor digiti minimi. За тестуване на C5, C6 коренчета, СМЕП се отвежда от m. biceps и m.deltoideus, а за C7 - от m.triceps brachii. Повърхностните електроди се поставят върху моторните точки, а референтният елек-

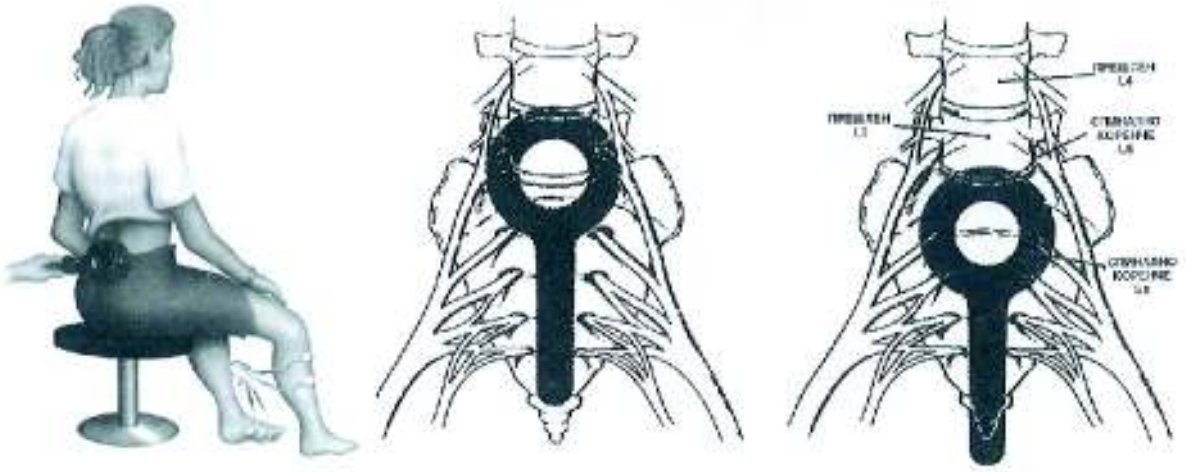
Фиг.6 Разположение на магнитната бобина за стимулиране на коренчета C5, C6. За оптималното им стимулиране бобината се поставя на processus spinosus C5, което е на 2-3cm над C5 прешлен (а). За оптимално стимулиране на C8-Th1 проксималният край на бобината се поставя върху processus spinosus C7 (б).



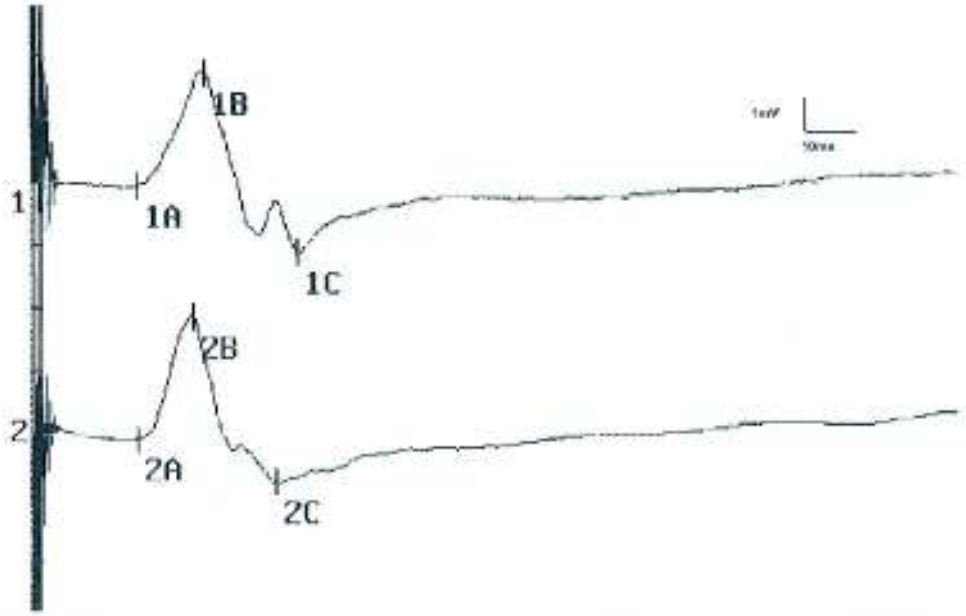
Фиг.7 СМЕП, отведен двустранно от m.abductor pollicis brevis при магнитна стимулация в цервикалната област с латенция 11.4ms и амплитуда 8.1mV (горно трасе) и латенция 11.8ms и амплитуда 9.4mV (долно трасе) при здрав човек.



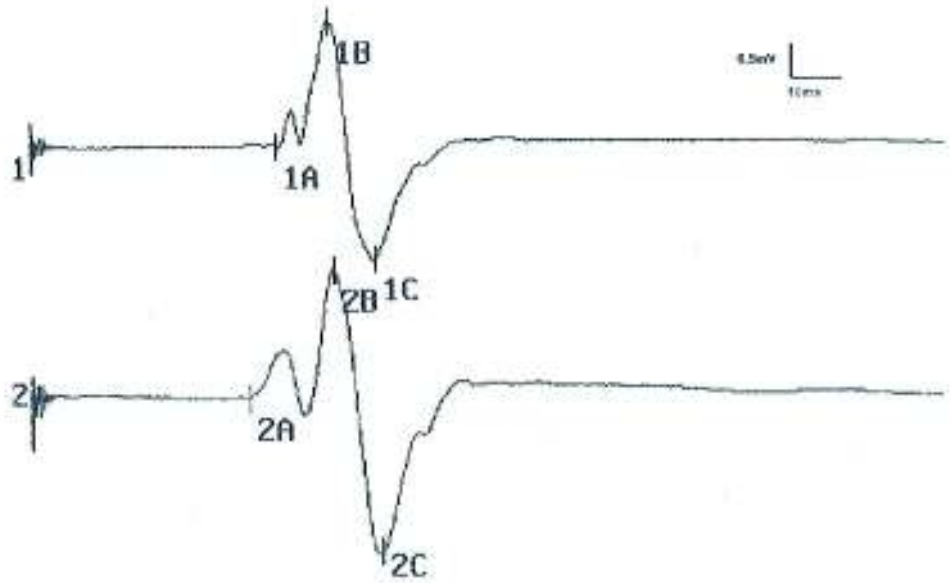
Фиг.8 На схемата е посочено оптималното разположение на магнитния стимулатор на ниво лумбосакрални пршлени и нервни коренчета. За стимулиране на L5- коренче краят на бобината е на ниво L5-пршлен, а за S1-коренче - на S1-пршлен.



Фиг.9 СМЕП, отведен от m.tibialis anterior двустранно с латенция 11.4 ms и амплитуда 1.3 mV (горно трасе) и латенция 11.4 ms и амплитуда 1.3 mV (долно трасе) при болен с коренчева увреда L5.



Фиг.10 СМЕП, отведен от m.extensor digitorum brevis с латенция 26.6 ms и амплитуда 1.9 mV (горно трасе) и с латенция 23.8 ms и амплитуда 2.2 mV (долно трасе) при болен с коренчева увреда за L5 вдясно.



mpog - върху сухожилията на m. abductor pollicis brevis и m.abductor digiti minimi. За отвеждане от mm. biceps, deltoideus, и triceps, активните електроди се поставят върху моторните точки, а референтните - 2-3 cm под активните електроди. Заземяващият е между стимулиращия и отвеждащия електрод. Трябва да се получат от три до четири отговора. Бобината се поставя плътно върху цервикалните прешлени на гръбначния стълб - върху processi spinosi по средната линия, като дръжката на стимулатора сочи краката. За оптимално стимулиране на C5, C6, бобината се поставя на processi spinosi C5, което е на 2-3 cm над C5 прешлен. За стимулиране на C8, TH1 проксималният край на бобината лежи върху processi spinosi C7. Тя се мести вертикално и латерално, за да се получи максимален отговор, а интензитетът се увеличава до 100% (фиг. 6,7).

За изследване на S1 коренче, активният електрод се поставя върху m.soleus, а референтният - върху Ахилесовото сухожилие. Функцията на L5 коренче се определя като активният електрод се слага върху m.tibialis anterior, а референтният - върху пръстите; за L4 съответно върху m.vastus lateralis и върху пателата. Изследването е двустранно, като електродите се поставят на еднакво разстояние от L4 прешлен. Оптимален отговор се получава като средната точка на проксималния ръб на бобината се поставя на S1 прешлен за записване на СМЕП от m. soleus, а за отвеждане на СМЕП от m.tibialis interior - на L5 и от m. vastus lateralis - L4 прешлен, като се държи точно в средната линия. Изследваният е в легнало положение по корем, а магнитният стимулатор е точно в центъра върху лумбо-сакралният сегмент, върху повърхността на кръстцовата кост по средата около 2-5 cm под L4. Отговорите се отвеждат от mm. soleus, tibialis anterior и vastus medialis двустранно. До получаване на максимален отговор, бобината се движи нагоре и надолу. Нашата практика сочи, че трябва да се следи средният проксимален ръб на магнитния стимулатор да бъде точно в центъра на гръбначния стълб, в противен случай и при най-малко латерално разместване се получава промяна в отговора, (фиг.8, 9,10).

Големи възможности разкрива използването на МС за определяне степента на увреда на коренчевия сегмент на аксоните на периферните нерви. Редица автори доказват, че **коренчевата компресия**, свързана с дискова херния, остеофити, а също така при демиелинизиращи процеси на периферната нервна система (ПНС) води до промени във функцията на коренчетата. Те се изразяват в забавяне на латенциите на СМЕП и намаляване на тяхната амплитуда, както и в намалена чувствителност на коренчетата към МС (1).

При МС на ниво спинг не винаги е възможно да се получат супрамаксимални отговори, несигурно е и точното място на стимулиране. При някои видове плекситни увреди магнитното стимулиране има определени предимства. Например увредата на горния стебъл на plexus brachialis не може да бъде определена чрез ЕС в точката на Ерб, която е под лезията. За точната локализация на мястото на стимулиране се изисква директно ЕС с монополярен игален електрод, което е твърде болезнено. Безболезнено стимулиране може да бъде постигнато с неинвазивна МС.

Предизвикващият отговор от m. deltoideus или m. biceps показва увреда на нерва, а значителното забавяне на латенциите сочи за фокална демиелинизация. МС се прилага също така и на лумбосакралния плексус и cauda equina, но понякога не се получава максимален отговор, което ограничава оценката за лумбосакралните радикулопатии и плексопатии (11).

АНТЕРАТУРА

1. Гехт В., Харабаджи І., Новосадова М. Магнитная стимуляция в диагностике заболеваний центральной и периферической нервной системы. Журн. неврологии и психиатр., 1993, 93, 1237-1252.
2. Abruzzese G., Morena D., Dall'Agata D., Abruzzese M., Favale E. Motor evoked potentials (MEPs) in lacunar syndromes. Electroencephalogr Clin Neurophysiol., 1991, 81, 202-208.
3. Barker A., Jalinous R., Freeston I. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet, 1985, 1, 1106-1107.
4. Barker A., Freeston H., Jalinous, Jarrat J. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. Neurosurgery, 1987, 20, 100-109.
5. Benecke R., Meyer B., Schonle P., Conrad B. Transcranial magnetic stimulation of the human brain. Exp. Brain Res., 1988, 71, 632-637.
6. Bernardelli A., Inghilleri G., Manfredi M., Zamponi A., Cecconi V. Cortical and cervical stimulation and hemiplegic infarction. J Neurol Neurosurg Psychiat., 1987, 50, 861-865.
7. Bickford R., Freeaning D. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. Digest 6th Int Conf Med Electronics Biol Eng., 1965, 112.
8. Birkefeki T., Classen J., Benecke R. Stimulation of peripheral nerves using a novel magnetic coil. Muscle & Nerve, 1999, 22, 751-757.
9. Bridgers S. Magnetic cortical stimulation in stroke patients with hemiparesis. In: Magnetic stimulation in clinical neurophysiology. Chokroverty S (ed.). USA. Butterworths, 1990, 16, 233-247.
10. Britton T., Meyer B., Herdmann J., Benecke R. Clinical use of the magnetic stimulator in the investigation of peripheral conduction time. Muscle & Nerve, 1990, 13, 396-406.
11. Brodak P., Bidair M., Joseph A., Szollar S., Jansa S. Magnetic stimulation of the sacral roots. Neurol. Urodyn., 1993, 12, 533-540.
12. Brouwer B., Ashby P. Corticospinal projections to upper and lower limb spinal motoneurons in man. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1990, 76, 509-519.
13. Brouwer B., Ashby P. Altered corticospinal projections to lower limb motoneurons in subjects with cerebral palsy. Brain, 1991, 114, 1395-1407.
14. Cantello R., Gianelli M., Bettucci D., De Angelis S., Midani R. Parkinson's disease rigidity: Magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. Neurology, 1992, 41, 1449-1456.
15. Chokroverty S., Shah S., Mero R. jr. cbalhiopa. Supranuclear and infranuclear facial nerve conduction after magnetic coil stimulation. Neurology, 1991, 41, 249.
16. Cicinelli P., Traversa R., Rossini P. Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997, 105, 438-450.
17. Cracco G., Berardelli A., Inghilleri M., Manfredi M. Functional organization of the trigeminal motor system in man. Brain, 1989, 112,1333-1350.
18. Cruz-Martinez A., Palau F. Central motor conduction time by magnetic of the cortex and peripheral nerve conduction follow-up studies in Friedreich's ataxia. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol, 1997,105, 458-461.
19. Cruz-Martinez A., Trejo J. Transcranial magnetic stimulation in amyotrophic and primary lateral sclerosis. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1999, 39, 285-288.
20. Deuschlus M., Grisgold W., Jelinek V. Transcranial electric! motor evoked potentials as a prognostic indicator for motor recovery in stroke patients. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1990, 53, 745-748.
21. Eisen A. Transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis and some other disorders affecting pyramidal pathways. Clinical Applications of Magnetic Transcranial Stimulation. Mark A. Lissens, Uitgeverij Peeters Leuven, 1992.
22. Eisen A., Siqiks S., Schabor M., Caine D. Age-dependent decline in motor evoked potential (MEP) amplitude with a comment on changes in Parkinson's disease. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1991, 81, 209-215.
23. Ellaway P., Davey N., Maskill D., Dick J. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1995, 97, 169-178.
24. Escudero J., Sancho J., Escudero M., Lopez - Trigo J., Lemmichar J. Clinical applications of magnetic transcranial stimulation in patients with ischemic stroke. Clinical Applications of Magnetic Transcranial Stimulation. Mark A. Lissens, Uitgeverij Peeters Leuven, 1992.
25. Fitsching R. Clinical applications of magnetic TCs in comatose patients. Clinical Applications of Magnetic Transcranial Stimulation. Mark A. Lissens, Uitgeverij Peeters Leuven, 1992.
26. Ghezzi A., Callea L., Zaffaroni M., Zibetti A., Montanini R. Clinical application of magnetic transcranial stimulation in facial nerve lesions. Clinical Applications of Magnetic Transcranial Stimulation. Mark A. Lissens, Uitgeverij Peeters Leuven, 1992.
27. Gugisberg A., Dubach P., Hess C., Widrich C., Mathis J. Motor evoked potentials from masseter muscle induced by transcranial magnetic stimulation of coil orientation. Clin. Neurophysiol., 2001, 112, 2317-2319.
28. Hess C., Mills K., Murray N. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J. Physiol., 1987, 388, 397-419.
29. Ingram D., Swash M. Central motor conduction in abnormal in motor neuron disease J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1987, 50, 159-166.
30. Isipekova B., Baykushev S. A method of n. hypoglossus conductivity measurement. Folia medica, 1982, XXIV.
31. Kalita J., Misra U., Bansal R. Central motor conduction studies in patients Guillain Barre Syndrome. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 2001, 41, 243-246.
32. Kandler R., Jarrat J., Venables G. Clinical value of magnetic stimulation in Cerebrovasc Dis, 1991, 1, 239-244.
33. Laskawi R., Dammer W., Roggenkampe P., Schroder M., Brunczis J. Magnetstimulation bei Patienten mit Hemispasmus Facialis. Laryngo-Rhino-Otol, 1998, 69, 237-241.
34. Macaluso G., Pavesi C., Bonanni M., Manzin D., Gemmi P. Motor-evoked

potentials in masseter muscle by electrical and magnetic stimulation in intact alert man. Arch Otol Biol, 1990,35,623-628.
35. MacCabee P., Amassian V., Cracco R., Cracco J., Anziska B. Intracranial stimulation of facial nerve in humans with magnetic coil. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1988, 70, 353-354.
36. Macdonell R. Electrophysiological studies in cerebrovascular disease. Thesis, University of Melbourne, 1988.
37. Meyer B., Britton T., Benecke R. Investigation of unilateral facial weakness: magnetic stimulation of the proximal facial nerve and of the face-associated motor cortex. J. Neurol., 1989,236, 102-107.
38. Murray N. Magnetic stimulation of the brain: Clinical applications. In: Magnetic stimulation in clinical neurophysiology. Chokroverty S (edit.), USA, Butterworths, 1990,15,215-231.
39. Nielsen V. Pathophysiology of hemifacial spasm: II. Lateral spread of the supramar - inal nerve reflex. Neurology, 1984, 34, 427-431.
40. Oge A., Yazici J., Boyraljan A., Tanyeri S., Celik M., Konyaliogiu R., Hasta A. Magnetic stimulation in hemifacial spasm and post-facial palsy synkinesis. Muscle &Nerve, 1993, 16, 1154-1160.
41. Pascual-Leone A., Valls-Sole J., Wassermann E., Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain, 1994, 117, 847-858.
42. Pavesi G., Macaluso G., Tinelli S., Meffei D., Corrignani F., Mancia D. Magnetic motor evoked potentials (MEPs) in masseter muscles. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1991, 31, 303-309.
43. Rimpiläinen I., Iivanainen H., Hackkinen V., Karma P. Transcranial facial nerve stimulation by magnetic stimulator in normal subjects. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1991,31,259-263.
44. Rosler K., Hess C., Schmid U. Investigation of facial motor pathways by electrical and magnetic stimulation: sites and mechanisms of excitation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1989, 15, 333-343.
45. Rossini P., Cracco M., Zarola F. Central motor tract propagation in man: studies with non-invasive, unifocal, scalp stimulation. Brain Res., 1987, 405, 211-225.
46. Schady W., Dick J., Shamil A., Crampton S. Central motor conduction studies in hereditary spastic paraplegia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991 , 54, 275-279.
47. Schmid U., Moller A., Schmid J. Transcranial stimulation of the facial nerve: Intraoperative study on the effect of stimulus parameters on the excitation site in man. Muscle & Nerve, 1992, 15, 829-836.
48. Schriefer T., Mills K., Murray N., Hess C. Evaluation of proximal facial nerve con-duction by transcranial magnetic stimulation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1988, 51,60-66.
49. Thompson P., Day B., Rothwell J., Dick J., Cowan J., Asselman P., Griffin G., Shawley M., Marsden C. The interpretation of electromyographic responses to electrical stimulation of the motor cortex in diseases of the upper motor neuron. J. Neurol. Sci., 1987,80,93-110.
50. Traversa R., Cicinelli P., Bassi A., Rossini P., Bernardi G. Mapping of motor cortical reorganization after stroke: A brain stimulation study with focal magnetic pulses. Stroke, 1997,28, 110-117.
51. Travlos A., Pant B., Eisen A. Transcranial magnetic stimulation for detection of preclinical cervical spondylotic myelopathy. Arch Phys Med Rehabil, 1992, 73, 442-446.
52. Trompetto C., Caponnetto C., Buccolieri A., Marchese R., Abbruzzese G. Responses of masseter muscles to transcranial magnetic stimulation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Electroencephalin Neurophysiol, 1998, 109, 309-314.
53. Trompetto C., Assini A., Buccolieri A., Marchese R., Abbruzzese G. Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study. Clin Neurophysiol, 2000, 111, 1860-1867.
54. Turk U., Rosler K., Mathis J., Mullbacher W., Hess C. Assessment of motor pathways to masticatory muscles: an examination technique using electrical and magnetic stimulation. Muscle & Nerve, 1994, 17, 1271-1277.
55. Weber M., Eisen A. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. Muscle & Nerve, 2002, 25, 160-175.
56. Wedekind C., Klug N. Assessment of facial nerve function in acoustic tumor disease by nasal muscle F waves and transcranial magnetic stimulation. Muscle & Nerve, 2000, 23, 58-62.
57. Wolf S., Schneider W., Berg M., Heidt C., Wigand M. Facial nerve involvement in patients with acoustic neurinomas. Acta Otolaryngol (Stockh), 1995, 520, 29-32.
58. Zhu Y., Starr A. Magnetic stimulation of muscle evokes cerebral potentials. Muscle & Nerve, 1993, 14, 728-732.
59. Zifko U., Remtulla H., Power K., Marker L., Bolton C. Transcortical and cervical magnetic stimulation with recording of the diaphragm. Muscle & Nerve, 1996, 19, 614-620.

Адрес за кореспонденция:
Б. Ивилобва
София 1504, ул."Бяло море" 8,
УБ "Царица Йоанна"
Катедра по неврология, тел. 94-32-525

Обзор
БОЛЕСТ НА WILSON

И. Миланов
Университетска специализирана болница за активно лечение по невромиология и психиатрия "Св. Наум"

ABSTRACT
WILSON DISEASE
I. Milanov

Wilson's disease is a rare disease find in 30 patients by 1 million population inherited by autosomal-recessive way. It is caused by cooper intoxication due to its impaired transport and elimination. The free cooper is a toxic substance that causes definite cell damages. The disease is caused not only by ceruloplasmin deficiency, but also by impaired cooper elimination through the gastrointestinal tract. The clinical symptoms are variable with involvement of different systems. The hepatic manifestations are most frequently the first clinical symptom. They may be asymptomatic, or have the clinical picture of acute or chronic hepatitis, as well of progressive cirrhosis. The neurological symptoms are found in most patients with untreated or undiagnosed hepatic manifestations. The neurological symptoms are the first clinical symptoms in 50% of the patients. Tremor is the most frequent symptom, found in 50% of the patients. The tremor is asymmetrical, static, postural or kinetic, proximal or distal, fine or coarse. Disarthria may by hypokinetic, as a result of dystonia involving tongue, face and pharynx, or cerebellar with typical speech involvement. Cerebellar disorders with speech involvement, coordination disorders and intention tremor are find in 25% of the patients. Gait disturbances may be extrapyramidal (parkinsonian gait), cerebellar (ataxic gait), or both. Epileptic seizures are found in 6% of the patients. Although the psychiatric symptoms are not typical they may be classified in 5 categories: behavioral and personality disorders, affective and cognitive disorders, psychosis and other psychiatric disorders. The Kayser- Fleischer rings always present in patients with neurological symptoms, but may be still not visible in patients with hepatic symptoms only. Symptoms from kidney, skin, haemopoetic and endocrine systems are also find. The diagnosis is made by a combination of examinations including evaluation of hepatic cooper content, serum ceruloplasmin, 24-hours urine cooper content, and ophthalmic examination. Treatment aims to restore and maintain cooper tissue balance. It is accomplished in four directions dietary therapy, reduction of cooper absorption, increase of cooper chelation and elimination and liver transplantation. Zinc treatment is preferred during the presymptomatic phase, while when hepatic or neurological symptoms appear a combination of chelation agents and zinc is preferred. When liver insufficiency appears transplantation is the only alternative.

Key Words: Wilson disease, cooper intoxication, ceruloplasmin.

РЕЗЮМЕ

Болестта на Wilson се унаследява по автозомно-рецесивен път и се среща при 30 пациента на 1 милион население. Дължи се на интоксикация с мед, вследствие на нарушен транспорт и елиминиране на този микроелемент. Свободната мед е токсична субстанция, предизвикваща необратими клетъчни увреждания. Заболяването се дължи не само на дефицит на церулоплазмин, но и на нарушеното елиминиране на мед през гастроинтестиналния тракт и жлъчката. Клиничното протичане е разнообразно с ангажиране на множество органи и системи. Черноробните прояви са най-честия първи клиничен симптом. Могат да протекат асимптомно, като остър или хроничен хепатит или като прогресираща цироза. Невромиологичните симптоми се развиват при повечето пациенти с нелекувани или неразпознати черноробни прояви. При 50% от пациентите невромиологичните симптоми са първите, които правят впечатление. Треморът е най-честия симптом, който се проявява при 50% от пациентите. Той е асиметричен, може да бъде в покой, постурален, или кинетичен, проксимален или дистален, фин или едър. Дизартрията може да протече като хипокинетична, в резултат на дистония на езика, лицето и фаринкса или като малкомозъчна, с типична експлозивна реч. Малкомозъчни нарушения със скандирана реч, координационни нарушения и интенционен тремор се установяват при 25% от пациентите. Нарушенията на походката могат да бъдат екстрапирамидни (паркинсонова походка), малкомозъчни (атактична походка) или комбинация от двете. Епилептичните припадъци се проявяват при 6% от пациентите. Няма типични за заболяването психични симптоми, но все пак те могат да бъдат класифицирани в 5 категории: поведенчески и личностови нарушения, афективни нарушения, когнитивни нарушения, психоза и други психични нарушения. Пръстенът на Kayser- Fleischer са винаги налице при наличие на невромиологични симптоми, но може още да не са се развили при пациенти само с черноробни симптоми. Могат да се установят симптоми от страна на бъбреците, кожата, кръвотворната и ендокринната система. Диагнозата се поставя чрез комбинация от изследвания, които включват определяне на медното съдържание в черния дроб, на серумния церулоплазмин, 24-часово съдържание на мед в урината и очно изследване. Лечението цели да възстанови и поддържа медния баланс в тъканите. Осъществява се в четири направления: диетотерапия, редуциране на медната абсорбция, повишаване на медната хелация и елиминиране и черноробна трансплантация. През пресимптоматична фаза се предпочита лечение с цинк, при поява на черноробни или невромиологични симптоми се прилагат хелиращи агенти в комбинация с цинк, а при черноробни недостатъчности трансплантацията е единствената терапевтична възможност.

Ключови думи: Болест на Wilson, интоксикация с мед, церулоплазмин.

Описана е детайлно за пръв път от Wilson през 1912 година в неговата докторска дисертация под името "прогресивна хепатолентикуларна дегенерация" (28). Заболяването, което сега носи неговото име е било описано преди Wilson от други автори като единични случаи (9,10), но Wilson за първи път систематизира неговата клинична картина.

Въпреки че Wilson отбелязва фамилността на заболяването, той смята че то се причинява от токсин. През 1921 година Hall за първи път установява, че заболяването е наследствено (11), а сега е известно, че е с автозомно-рецесивен път на унаследяване (18,23). Забо-

ливането е рядко, болестността е средно около 30 на 1 милион население (22).

Причинява се от дефект в ген Wc1 в хромозома 13, който кодира P-типи аденозин трифосфатазата (ATP7B), транспортираща медни предимно в черния дроб и бъбреците (27,31).

Медта е есенциален микроелемент за функционирането на клетките, той като е важна част от много ензимни системи, като цитохром С оксидаза, допамин бета-хидроксилаза, супероксид дизмутаза, тирозиназа и други (18). Свободната мед извън тези ензимни системи е изключително токсична субстанция, предизвикваща необратими клетъчни увреждания. За предпазване от такива клетъчни увреждания в организма функционират системи свързващи медните молекули и доставящи ги само на необходимите места в необходимото количество, като излишните медни молекули се елиминират от тялото (18). Когато тези системи за доставка на медта в организма не функционират добре, това може да доведе до увреждания на клетките поради излишък или недостиг на мед.

Болестта на Wilson се дължи на интоксикация с мед, вследствие на нарушен транспорт и елиминиране на този микроелемент (18). Заболяването може да се съпоставя с х-свързаното рецесивно заболяване на Menkes, при което е нарушена абсорбцията на медта и е редуциран церулоплазмина, с последващ дефицит в тъканите, включително мозъка и черния дроб.

Церулоплазминът е изолиран за първи път през 1948 година и по-късно е доказан неговият дефицит при болестта на Wilson (20). Това е алфа глобулин, който свързва и транспортира шест медни молекули (18). Съществуват множество форми на церулоплазмин с различно молекулно тегло. Болестта на Wilson обаче не е заболяване дължащо се само на дефицит на церулоплазмин. Церулоплазминът намалена в типичните случаи с намален, но при около 5-15% от пациентите е нормален, или дори намален. От друга страна, при 10 - 20% от хетерозиготите без клинични симптоми, той е също намален. Не е ясно дали дефицитът на церулоплазмин наистина играе някаква роля за възникването на симптомите на заболяването, защото тежестта на клиничните симптоми не корелира със степента на церулоплазминовия дефицит, нито пък внасянето на екзогенен церулоплазмин подобрява симптомите (21). Не е ясно дали намаляването на церулоплазмина се дължи на неговото намалено синтезиране или повишено разграждане. Дефицитът на церулоплазмин се наблюдава не само при болестта на Wilson, но също така и при болестта на Menkes (18). Преходно намаляване на церулоплазмина се наблюдава при различни състояния като интеркурентни със загуба на протеини, нефротичен синдром, черодробна недостатъчност и други случаи с едновременна загуба на протеини и намален калориен прием. Ясно е, че недостатъчността на церулоплазмин не може да обясни отлагането на мед в тъканите, така че най-вероятният етиопатогенетичен механизъм на заболяването е свързан с елиминирането на медта (18).

Основният път на елиминиране на медта е през гастроинтестиналния тракт, докато елиминирането чрез екскреция с урината е само вторичен път. Сега се приема, че основната причина за отлагане на медта при болестта на Wilson е нарушеното елиминиране през гастроинтестиналния тракт и особено през жлъчката (16). Медта се секретира в слюнката и стомашния секрет, но по-късно се реабсорбира в червата, докато медта екскретирана в жлъчката остава основен начин за нейното елиминиране (16). При нарушена билиарна екскреция на мед, тя започва бавно но стабилно да се натрупва, отначало в черния дроб, а по-късно когато неговият капацитет се изчерпи, несвързаната мед започва да се натрупва в други органи и тъкани. Нараства компенсаторно екскрецията на мед през урината, но това не може да компенсира дефекта в билиарната екскреция (18). Според някои автори абнормната аденозин трифосфатаза не може да поддържа медта в правилно редоксирано състояние, което едновременно нарушава свързването на медта с церулоплазмина в черния дроб и намалява екскрецията в жлъчката (5).

Клиничното протичане на заболяването е разнообразно с ангажиране на множество органи и системи (18).

Черодробните прояви са най-честия първи клиничен симптом, появяващ се между 11 и 45 (най-често около 15) годишна възраст (17,18). Те могат да се проявят като асимптомно увеличение на черния дроб и слезката, евентуално с увеличени стойности на черодробните проби.

Острият преходен хепатит е втората най-чести черодробна проява (18). Протича с апорексия и бърза уморяемост, повишени стойности на неконюгирания билирубин и снижение на уреята. Придружаващата хемолитична анемия дава възможност за отдиференциране от вирусен хепатит и инфекциозна мононуклеоза.

Острият фулминантен хепатит с бързо прогресираща черодробна увреда, енцефалопатия, коагулопатия и висока смъртност е друга форма на черодробна увреда (32). Развива се остра Coombs-негативна хемолитична анемия, вероятно поради деструкция на еритроцитите вследствие на внезапното освобождаване на черодробната мед.

Хроничният активен хепатит се проявява при 10-30% от пациентите (18).

Най-честата черодробна проява е прогресиращата цироза. Развива се бавно прогресираща черодробна увреда със спленомегалия, често без хепатомегалия, с асцит, езофагеални варици и енцефалопатия (18).

Неврологичните симптоми се развиват при повечето пациенти с нелекувани или неразпознати черодробни прояви. При около 50% от пациентите неврологичните симптоми са първите, които правят впечатление (29). Те се появяват в по-късна възраст от черодробните - между 19 и 50 годишна възраст.

Треморът е най-честият неврологичен симптом, който се проявява при 50% от пациентите (30). Той е асиметричен, може да бъде в покой, постурален, или кинетичен, проксимален или дистален, фин или едър. В някои случаи е толкова едър, че може да напомня "биене на крилс на птица", както и да е налице титубация.

Дизартрията може да протече като хипокинетична, в резултат на дистония на езика, лицето и фаринкса (18). Речта може да бъде нарушена много тежко, да изтича сълзи от устата, да се наблюдава "risus sardonicus". Понякога се наблюдава "шепнеща дисфония", с особен смях генериран при инспирация. В други случаи дизартрията протича като малкомозъчна, с типична експлозивна реч.

Малкомозъчни нарушения със скандирана реч, координационни нарушения и интенционен тремор се установяват при 25% от пациентите (18).

Дистониите, освен лицевите и фарингеалните мускули, може да засегне крайниците и тялото. Хорея се наблюдава рядко, а тикове и миоклонии са необичайни прояви (18).

Нарушенията на походката са типични и могат да

бъдат екстрапирамидни (паркинсонова походка), или малкомозъчни (атактична походка), или комбинация от двете (18).

Епилептичните припадъци се проявяват при 6% от пациентите, особено в по-млада възраст (13). Псевдобулбарна емоционална лабилност, мускулни крампи, тризъм и главоболие също се установяват при част от пациентите.

Засягането на горния и долния двигателен невron, сетивни, сфинктерни и автономни нарушения се срещат рядко.

Исторически, според неврологичните прояви на заболяването, то е било разделяно на два типа: класически (дистоничен) и псевдосклеротичен (на Westphal). Класическата форма се манифестира с дистония, а псевдосклеротичната (прилича на множествена склероза) с шпиценционен тремор и малкомозъчна дизартрия. Според по-новата класификация се разделя на три категории: псевдопаркинсонова, псевдосклеротична и дискинетична, но това схематично класифициране не може да обхване изключителната вариабилност и препокриване на симптомите.

Психиатричните прояви обикновено се подценяват, въпреки че могат да бъдат установени при 20 до 50% от пациентите, в някои случаи могат да бъдат и първи клиничен симптом (15). Почти всички пациенти имат психична симптоматика в някакъв момент в хода на заболяването, особено, ако са налице и неврологични симптоми. При млади хора с необяснима психична симптоматика и неврологични симптоми, винаги трябва да се има пред вид болестта на Wilson. Няма съвсем типични за заболяването психични симптоми, но все пак те могат да бъдат класифицирани в 5 категории: поведенчески и личностови нарушения, афективни нарушения, когнитивни нарушения, психоза и други психични нарушения (1). Личностовите и поведенчески промени включват емоционална лабилност, импулсивност, агресивност, себеувреждащо поведение и други. Депресия се установява при 20-30% от пациентите, по-рядко се наблюдава мания (8). Депресията се дължи на нарушена серотонинергична невротрансмисия (8). Деменция може да се установи в напредналите стадии на заболяването, но не е типична. Когнитивните нарушения вероятно се дължат на субкортикална чернодробна енцефалопатия. Психозата не е типична; когато е налице, се проявява с параноидно мислене, делюзионни мисли, халюцинации и кататония. Другите психични симптоми включват тревожност и намалени сексуални задръжки. Психичните симптоми трудно се контролират чрез конвенционалното медикаментозно лечение, а по скоро се подобряват бавно (6-18 месеца) след повлияване на основното заболяване. Независимо от адекватното лечение, психичните симптоми могат да персистират.

Очните симптоми са описани за първи път през 1902 година от Kayser и през 1903 година от Fleischer (18). По това време заболяването не е било известно и пигментният корнеален пръстен е бил свързван с множествена склероза и "псевдосклероза". Пръстените на Kayser-Fleischer се формират от медни отлагания в мембраната на Descemet. Вероятно медта се отлага в цялата корнея, но само в мембраната се образуват сярно-медни комплекси, които правят медните отлагания видими. Цветът им варира от златист до кафяв и зелен. Обикновено са двустранни, рядко едностранни и не пречат на зрението. Поради цвета си, те се виждат най-лесно при хора със сини очи и най-трудно при тези с кафяви очи. Видимите пигменти се появяват най-напред в периферията на корнеята и горния сегмент, после се разпространяват централно и в долния сегмент и накрая в медиалния и латерален сегмент. Пръстенът се вижда налице при наличие на неврологични симптоми, но може още да не са се развили при пациенти само с чернодробни симптоми.

Корнеалните пигментни отлагания се установяват и при множество други чернодробни заболявания като първична билиарна цироза, хроничен активен хепатит и цироза. Чужди тела в окото съдържащи мед могат да оцветят ириса и корнеята и да наподобят пръстените на Kayser- Fleischer. При някои пациенти с мултиплен миелом и белодробен карцином повишаването на гама-глобулините и медта води до образуване на корнеални пръстени. В някои случаи може да се получи корнеално оцветяване, което не е свързано с отлагане на мед, както при arcus senilis.

Засягането на мускуло-скелетната система се диагностицира по-рядко. С термина остеомускулна форма на заболяването се означават случаите със засягане на скелета, мускулна слабост и хипотрофии (6). Тази форма се среща по-често сред азиатската популация, в Китай, Япония и Индия (6).Остеопороза се намира при 75% от пациентите с болестта на Wilson и често е причина за спонтанни фрактури. Често се засягат ставите, особено колената с развитие на хипермобилност, болка и стягане вследствие на преждевременна остеоартроза. При 20-30% от пациентите рентгенографски се намират аномалии на гръбначния стълб (12). Те се изразяват както в аномалии на прешлените, така и в стесняване на интервертебралните пространства. Механизмът на костните и ставни увреждания не е ясен.

Други клинични симптоми могат да се установят от страна на кръвотворната система, бъбреците, кожата и ендокринната система. Хемолитичната анемия може да бъде първи симптом при 10-15% от пациентите. При всеки млад пациент с необяснима несфероцитна, Coombs-негативна хемолитична анемия трябва да се има пред вид болестта на Wilson. Анемия може да се появи и поради транзиторен хепатит и остра чернодробна недостатъчност (18). Хемолизата вероятно се дължи на оксидативната увреда на еритроцитите от свободната мед.

Бъбреците могат да бъдат засегнати от медта в урината, която предизвиква тубуларна дисфункция с хиперкалциурия и хиперфосфатурия и последваща нефрокалциноза.

Кожните промени се изразяват в хиперпигментация на кожата, сивкаво оцветяване на ноктите и acanthosis nigricans.

Описани са пациенти с менструални нарушения, късен пубертет, гинекомастия, глюкозен интолеранс, паратиреоидна недостатъчност и сърдечна аритмия.

Поставянето на диагнозата не е трудно, ако се мисли за нея (18). Диагнозата трябва да се има пред вид при млади хора с необясними неврологични симптоми, особено екстрапирамидни и малкомозъчни. В момента не съществува сигурен тест, или метод за поставяне на диагнозата. Диагнозата може да се поставя само чрез комбинация от изследвания, които включват определяне на медното съдържание в черния дроб, на серумния церулоплазмин, 24-часово съдържание на мед в урината и очно изследване.

Най-чувствителния и точен тест, който трябва да се провежда при всеки пациент, е изследването на медното съдържание в черния дроб чрез биопсия. В някои случаи изследването може да бъде фалшиво негативно,

ако е взето малко парче тъкан, тъй като медта не е равномерно разпределена в черния дроб. Повишаването на медта в черния дроб е около 5-10 пъти над нормата, но то не е патогномонично за болестта на Wilson, защото се среща и при обструктивни заболявания на черния дроб (18).

Очното изследване за търсене на пръстените на Kayser- Fleischer е важно за доказване на диагнозата, въпреки че не е абсолютно специфично (18). Липсата на пръстените при наличие на неврологични и психични симптоми на практика отхвърля диагнозата. В ранните стадии, когато са налице само чернодробни симптоми, както и в изключително редки случаи при наличие на неврологични симптоми може да не се установят пръстените на Kayser- Fleischer.

Изследването на серумния церулоплазмин е лесен тест, който може да се приложи при всички пациенти (18). Той не е достатъчно точен, защото при 5-15% от пациентите е в границите на нормата. От друга страна, той може да бъде занижен при мнозина състояния и повишен при бременност, инфекции и възпаления, при лечение с естрогени. Поради тези причини при някои пациенти с придружаващи заболявания церулоплазминът може временно да се нормализира и не бива да се разчита само на неговото изследване за поставяне на диагнозата (18). При всички случаи, стойности на серумния церулоплазмин над 40mg/dl изключват болестта на Wilson (25).

Определянето на медта в урината за 24 часа е лесно приложим и полезен скринингов метод. Екскрецията на мед с урината силно нараства, въпреки че това не довежда до негативен баланс на медта (18). Нивото на медта в урината при пациенти със симптоми на болестта на Wilson надминава 100 мкг/дневно. При пациенти с още неизявени клинични симптоми медта в урината може да бъде в границите на нормата, тъй като тя все още се акумулира в черния дроб. При обструктивни чернодробни заболявания, като първична билиарна цироза, също може да се повиши нивото на медта.

Определянето на общото ниво на медта в серума е изследване с ниска диагностична стойност (18). Нивото на медта е намалено поради намаления церулоплазмин. Определянето на свободната мед в серума, която не е свързана с церулоплазмин, директно измерва токсичната мед в серума. Свободната мед е повишена и нейното изследване има диагностична стойност (32).

Чувствителен тест за ранна диагностика, особено при пациенти с нормални стойности на церулоплазмин, е изследването на включването на радиоактивната мед 64Cu в церулоплазмина (18). След пероралното приемане на 64Cu при пациенти с болест на Wilson на 48 час не се наблюдава нормалното нарастване на серумната радиоактивна мед.

Изследването на нивото на медта в ликвора е най-точния метод за изследване на нивото на медта в мозъка, но не се изследва рутинно в клиничната практика (18).

Промените, които могат да се установят чрез невроизобразяващите методи, не са типични за болестта на Wilson (18). Чрез магнитно-резонансна томография могат да се установят промени в базалните ганглии, ствола и таламуса при всички пациенти с неврологични симптоми. Те се изразяват във високоинтензивностни сигнали на Т2, а в някои случаи се установява нискоинтензивностна област, която е обкръжена от високоинтензивностна област. Високоинтензивностните области могат да бъдат причинени и от плаки на демиелинизация или от оток, докато нискоинтензивностните области могат да се дължат на отлагане не само на мед, но и на желязо (14).

Позитронната емисионна томография с 18Fdopa, както и различните видове евокирани потенциали показват различни абнормности, които обаче не са специфични, поради което не се използват рутинно в клиничната практика за диагностика на заболяването (18).

В клиничната практика, при пациенти с чернодробни симптоми за доказване на диагнозата е необходимо да се направи чернодробна биопсия с определяне на съдържанието на мед, защото пръстените на Kayser- Fleischer може още да не са формирани, а нивата на церулоплазмина и медта в урината може да не са абнормни (18). При пациенти с неврологични симптоми чернодробната биопсия обикновено не е необходима, защото пръстените на Kayser- Fleischer вече са формирани, нивото на церулоплазмина е намалено и нивото на екскретираната в урината мед вече е повишено. Ако нивото на церулоплазмина не е намалено, все пак се налага чернодробна биопсия. Ако поради някаква причина не може да се направи чернодробна биопсия, може да се изследва включването на радиоактивната мед.

Лечението цели да възстанови и поддържа медния баланс в тъканите. Всякакво лечение с изключение на чернодробната трансплантация е палиативно, то не отстранява дефекта, който предизвиква заболяването, и трябва да продължи през целия живот на пациента (18). Лечението се осъществява в четири направления: диетотерапия, редуциране на медната абсорбция, повишаване на медната хелация и елиминиране с чернодробна трансплантация.

Диетотерапията не е особено ефективна при повечето пациенти, но не бива да се приемат храни с високо съдържание на мед, като шоколад, орехи, мидени, раци, гъби и черен дроб (24). Ако съдържанието на мед в обикновената вода за пиене е високо, необходимо е да се използва дестилирана вода. Трябва да се има пред вид винаги и количеството на медта в приеманите витаминни и минерални препарати (18).

Потискането на медната абсорбция може да се постигне по няколко начина. Прилагането на калиев йодид или калиев сулфид, които образуват с медта неразтворими меден йодид или сулфид вече нямат практическо приложение, поради недоказана клинична ефективност (18). Цинкът в дневна доза при лъпи по 50 мг, приложен като ацетат или сулфатна сол, ограничава гастроинтестиналната абсорбция на медта (18). Ефектът на цинка се осъществява чрез цинк-свързващия лиганд металотионеин, разпространен в мозъка, черния дроб, интестиналните клетки и много други тъкани. Металотионеинът има голям афинитет към цинка, но още по-голям към медта. Даването на цинк за гладно индуцира формирането на металотионеин в интестиналните клетки (2). Повишеното количество металотионеин свързва не само цинка, но и медта в храната, след което ги натрупва в интестиналните мукозни клетки и екскретира с фекалиите. Освен това се блокира реабсорбцията на мед, секретирана в гастроинтестиналния тракт чрез стомашните секрети и слюнката (2). Крайният резултат е слаб, но реален негативен меден баланс след 1-2 седмици (19). При пациенти с изявени симптоми на заболяването, особено неврологични, лечението не е достатъчно ефективно (26). То трябва да се прилага само като поддържаща терапия, или при пациенти с непоносимост към по-ефективна терапия. Цинкът се приема добре от пациентите и рядко дава стомашно дразнене.

Амониевият тетратиомолибдат е нова и обещаваща терапия за намаляване на медната абсорбция (3,18). Медикаментът ограничава гастроинтестиналната абсорбция на медта, приета чрез храната или ендогенно екскретирана, чрез формиране на комплекси с медта и албумина. Получената комплексна мед не може да се абсорбира от интестиналните мукозни клетки и се екскретира чрез фекалиите. Ако медикаментът се приложи на гладно той бързо се абсорбира в кръвта, като образува същите комплекси с албумина и свободната мед в кръвта. Това прави невъзможно медта да бъде усвоена от клетките и по този начин тя не е токсична. Амониевият тетратиомолибдат по този начин редуцира медта в кръвта и в черната. При пациенти с неврологични симптоми се получава незабавно и ефективно намаляване на нивото на свободната мед в серума (3). Обикновено се прилага на 6 дневни приема: 3 пъти дневно по време на храна (общо 20 мг) и 3 пъти дневно на гладно (общо 20-60 мг). След 2 месеца пациентът може да продължи с поддържаща терапия с друг медикамент. Поради увреждането на епифизите на растящите кости и възвратимата костно-мозъчна депресия се предпочитат краткотрайни курсове.

Повишаването на медната хелация и елиминиране чрез урината може да се постигне с penicillamine, който е метаболитен продукт на пеницилина (4). Прилага се на гладно в доза 1-2 г дневно. Обикновено със започване на лечението неврологичните симптоми се засилват при около 50% от пациентите. Причините за първоначалното влошаване не са ясни. След 2-3 месеца започва постепенно подобряване на симптомите, което може да продължи 1-2 години. Тременът и малкомозъчните симптоми се повлияват по-добре от дистонията, а дизартрията и фиксираната усмивка може въобще да не се повлияят (4,17). Пръстените на Kayser- Fleischer постепенно намаляват, психичните симптоми и промените в магнитно-резонансната томография се повлияват в по-малка степен. При пациенти с остра чернодробна недостатъчност ранното поставяне на диагнозата и своевременното лечение с D-penicillamine може да предотврати необходимостта от чернодробна трансплантация (7). Лечението е свързано с различни странични ефекти: остри алергични реакции, агранулоцитоза, нефротичен синдром, лупусен, миастенен, полиартритен синдром, тромбоцитопения, оптичен неврит, кожни промени и други.

Triethylene tetramine dihydrochloride е друг мeден хелационен агент с подобен механизъм на действие като penicillamine, но по-слаба ефективност, по-малко първоначално влошаване на неврологичните симптоми и по-малко странични ефекти (18). Използва се при пациенти, които не могат да толерират penicillamine.

Dimercaprol (BAL) е първият медно-хелиращ агент използван за лечение на заболяването, което сега не намира приложение поради необходимостта от парентерално прилагане и многобройните странични ефекти (18).

Чернодробната трансплантация е животоспасяваща при пациентите с чернодробна недостатъчност (18). Подобряват се неврологичните и очни симптоми и пациентът не се нуждае от поддържаща терапия, защото трансплантираният черен дроб няма генетичен дефект. Генетичният дефект, обаче, остава в другите тъкани и се предава на поколението. При пациенти с тежки неврологични симптоми, но непарушени черноробни функции, все още методът не е използван (26).

Практически, при пациенти в пресимптоматична фаза се предпочита лечение с цинк, при поява на черноробни или неврологични симптоми се прилагат хелиращи агенти в комбинация с цинк, а при поява на черноробна недостатъчност трансплантацията е единствената терапевтична възможност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akil, M., Brewer, G.J. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. Adv. Neurol., 1995, 65, 71-78.
2. Brewer, G.J. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. Expert Opin. Pharmacother., 2001, 2, 9, 1473-1477.
3. Brewer, G.J., Dick, R.D., Johnson, V., et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. Arch. Neurol., 1994, 51, 545-554.
4. Brewer, G.J., Yuzbasiyan-Gurkan, V. Wilson's disease. In: Textbook of clinical neuropharmacology and therapeutics. Kluwens, H.L., Goetz, C.G., Tanner, C.M. eds., New York, Raven Press, 1992, 193-205.
5. Bull, P.C., Thomas, G.R., Rommens, J.M., et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nature Genet., 1993, 5, 327-333.
6. Chu, N.S., Hung, T.F. Geographic variations of Wilson's disease. J. Neurol. Sci., 1993, 117, 1-9.
7. Durand, F., Bernuau, J., Giostra, E., Mentha, G., Shouval, D., Degott, C., Benhamou, J.P., Valla, D. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. Gut, 2001, 48, 6, 849-852.
8. Eggers, B., Hermann, W., Barthel, H., Sabri, O., Wagner, A., Hesse, S. The degree of depression in Hamilton rating scale is correlated with the density of presynaptic serotonin transporters in 23 patients with Wilson's disease. J. Neurol., 2005, 250, 5, 576-580.
9. Frerichs, F.T. A clinical treatise on diseases of the liver. London: The new Sydenham society, 1860, 2, 60-62.
10. Gowers, W. A manual of diseases of the nervous system. London: J & A Churchill, 1888.
11. Hall, H.C. La degenerescence hepato-lenticulaire: Maladie de Wilson-pseudosclerose. Paris: Paul Monson, 1921.
12. Ha, R. Severe spinal degeneration in Wilson's disease. Spine, 1994, 19, 372-375.
13. Harrag, C.C., Chu, N.S. Psychosis and epileptic seizures in Wilson's disease with predominantly white matter lesions in the frontal lobe. Parkinsonism Relat. Disord., 1995, 1, 53-58.
14. Magalhaes, A.C.A., Caramelli, P., Menezes, J.R., et al. Wilson's disease: MRI with clinical correlation. Neuroradiology, 1994, 36, 97-100.
15. Medalia, A., Scheinberg, I.H. Psychopathology in patients with Wilson's disease. Am. J. Psychiatry, 1989, 146, 652-654.
16. O'Reilly, S., Walter, P.M., Oswald, M., Shipley, L. Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease. Arch. Neurol., 1971, 25, 28-32.
17. Pellecchia, M.T., Criscuolo, C., Longo, K., Campanella, G., Filla, A., Barone, P. Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. Eur. Neurol., 2003, 50, 1, 48-52.
18. Pfeiffer, R.F. Wilson's disease. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C. McGraw-Hill, New York, 1997, 623-637.
19. Rossaro, L., Stumbo., G.C., Giacon, G., et al. Zinc therapy in Wilson's disease: Observations in five patients. Am. J. Gastroenterol., 1990, 85, 665-668.
20. Scheinberg, I.H., Gitlin, D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Science, 1952, 116, 484-485.
21. Scheinberg, I.H. Sternlieb, I. Environmental treatment of a hereditary illness: Wilson's disease. Ann. Intern. Med., 1960, 53, 1158-1161.
22. Scheinberg, I.H., Sternlieb, I. Wilson's disease. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
23. Shanker, N., Standaert, D.G. Inherited movement disorders. Neurol. Clin., 2002, 20, 3, 759-778.
24. Shoulson, I., Goldblatt, D., Plassche, W., Wilson, G. Some therapeutic observations in Wilson's disease. Adv. Neurol., 1983, 37, 239-246.
25. Snow, B. Laboratory diagnosis and monitoring of Wilson's disease. In: Neurological aspects of Wilson's disease. American Academy of Neurology Course, 1995, 401, 25-30.
26. Subramanian, L., Vanek, Z.F., Bronstein, J.M. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2002, 2, 4, 317-323.
27. Tsivkovskii, R., Efremov, R.G., Lutsenko, S. The role of the invariant His-1069 in folding and function of the Wilson's disease protein, the human copper-transporting ATPase ATP7B. J. Biol. Chem., 2003, 278, 15, 13302-13308.
28. Wilson, S.A.K. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain, 1912, 34, 295-507.
29. Walshe, J.M. Wilson's disease: The presenting symptoms. Arch. Dis. Child., 1982, 57, 253-256.
30. Walshe, J.M. Wilson's disease. In: Handbook of Clinical Neurology. Vinken, P.J., Bruyn, G.W., Klawans, H.L., eds., New York, American Elsevier, 1986, 49, 223-238.
31. Yamaguchi, Y., Heiny, M.E., Gitlin, J.D. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 197, 271-277.
32. Yazxe, J.C., Martin, P., Munoz, S.J., Friedman, L.S. Wilson's disease: Current status. Am. J. Med., 1992, 92, 643-654.

Адрес за кореспонденция:
Проф. Д-р И. Миланов д.м.н.
Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" 1; София 1113
Тел. 8703298; Факс 8709309

Оригинални статии

СИНДРОМИ НА ОЧЕДВИГАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

С.Черпинкова
Неврологична Клиника , "Александровска" болница, Медицински Университет - София

SUMMARY
SYNDROMES OF OCULAR MOTILITY DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS
S.Cherninkova
Clinic of Neurology, "Alexandrovska" Hospital, Medical University , Sofia

Different syndromes of ocular motility disorders are analyzed in 360 multiple sclerosis patients (128 men and 232 women) at mean age 32,5 years, hospitalized in Clinic of Neurology, University "Alexandrovska" Hospital, Sofia, over the last 12 years (1990 - 2002). The complete neuroophthalmologic study includes visual acuity assessment with correction; isopter kinetic and/or automated static perimetry; ophthalmoscopy; ocular motility evaluation and examination of double vision with red filter; electrooculography in single patients. Sixty seven patients (18,6%) complain of diplopia in an earlier stage of the disease without presence of objective finding at the time of examination, and in 38 of them it is accepted as a debut symptom of the disease.In 98 patients (27,2%) are observed different kinds of oculomotor disorders at the time of examination. In 43 patients(43,9 %) infranuclear lesion of the oculomotor nerves is found (in 26 of the VI cranial nerve and in 17 - of the III cranial nerve). In 3 patients (3,1 %) nuclear lesion of oculomotor nerves is observed. Forty four patients (44,9 %) present internuclear ophthalmoparesis - unilateral or more often bilateral. Five patients (5,1 %) present supranuclear ocular motility disorders - horizontal gaze paresis (3 patients) and vertical gaze paresis (2 patients). A combined lesion, Fisher's "one and a half" syndrome is found in 3 patients (3,1 %). Internuclear ophthalmoparesis is the most frequent and typical oculomotor disorder in our group of multiple sclerosis patients. The infranuclear or supranuclear oculomotor lesion has a diagnostic value only in the context of the overall clinical symptomatology.

Key words: multiple sclerosis, ocular motility disorders

РЕЗЮМЕ

Проведен е анализ на различните синдроми на очедвигателни нарушения при група от 360 болни с множествена склероза (128 мъже и 232 жени) със средна възраст 32,5 години, лекувани в Неврологична Клиника на "Александровска болница", София, за период от 12 години (от 1990 до 2002 година).При болните е осъществено пълно неврофталмологично изследване, включващо определяне на зрителна острота с корекция; кинетична изоптерна и/или компютърна периметрия; офталмоскопия; изследване за двойни образи с червено стъкло и свещ и оценка на очния мотилитет, при единични болни и електроокулография. Шестдесет и седем болни(18,6%) съобщават за наличие на преходни епизоди на двойно виждане в по-ранни стадии на заболяването без обективна находка в момента на изследването, като при 38 болни диплопията е дебютен симптом. При 98 болни (27,2%) се установява обективна находка на очедвигателно нарушение по време на изследването. При 43 болни (43,9 %)се намира инфрануклеарна очедвигателна лезия (при 26 - на VI черепномозъчен нерв, при 17 - на III черепномозъчен нерв). При 3 болни (3,1 %) е налице нуклеарна лезия на III черепно-мозъчен нерв. Четиридесет и четири болни (44,9%) са с картина на унилатерална или по-често билатерална интернуклеарна офталмопареза. При 5 болни (5,1 %) са налице данни за супрануклеарна очедвигателна лезия : при 3 - хоризонтална погледна пареза и при 2 - вертикална погледна пареза. При 3 болни(3,1 %) се установява комбинирана лезия - синдром "едно и половина" на Fisher. Изследването показва, че интернуклеарната офталмопареза е най-честото и най-типично за заболяването очедвигателно нарушение, докато инфрануклеарната или супрануклеарна очедвигателна лезия има диагностична стойност единствено в контекста на останалата неврологична симптоматика.

Ключови думи: очедвигателни нарушения, множествена склероза

Множествената склероза (МС) е заболяване, характеризиращо се с честа и разнообразна невроофталмологична симптоматика. Към тази симптоматика се включват и синдромите на очедвигателни нарушения, причинени от демиелинизационни лезии предимно в мозъчния ствол и цереблеума, засягащи супрануклеарни, интернуклеарни, нуклеарни и фасцикуларни структури.При някои случаи нарушението на окуломоториката е дебютна клинична манифестация на заболяването и може да предшества с месеци и години появата на друга неврологична симптоматика.

Анализ на разновидните синдроми на очедвигателни нарушения при болни с МС е задача на настоящето съобщение.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Обект на проучването е група от 360 болни с МС-церебро-спинална форма, /128 мъже и 232 жени/, със средна възраст 32,5 години, вариращa от 15 до 55, преминала на стационарно лечение в Неврологична Клиника на "Александровска " болница, за период от 12 години (1990 - 2002).

Диагнозата е поставена въз основа на проведени клинични, неврорентгенологични, ликворологични, неврофизиологични и други изследвания.

Според критериите на C. Poser за сигурност на диагнозата разпределението на болните е следното: лабораторно-подкрепена сигурна - при 210 болни (58,3 %); клинично сигурна - при 63 болни (17,5%); клинично вероятна - при 78 болни (21,7 %) и лабораторно - подкрепена вероятна - при 9 болни (2,5%).

При всички болни е проведено пълно невроофталмологично изследване, включващо определяне на зрителна острота с корекция, кинетична изоптерна и/или автоматизирана статична периметрия, офталмоскопия,оценка на очния мотилитет, на фиксацията, на моновкулярните и бинокулярни очни движения, изследване на

двойни образи със свещ и червено стъкло.При единични болни бе приложена и електроокулография.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

От общата група от 360 болни с МС при 98 (27,2 %) по време на невроофталмологичното изследване се установява наличие на очедвигателна лезия с различен характер - инфрануклеарна, нуклеарна, интернуклеарна, супрануклеарна или комбинирана лезия, като синдромът "едно и половина" на Fisher (ФИГ.1). Други 67 болни (18,6%) съобщават за преживян на "двоене" с различна продължителност в по-ранен стадий на заболяването, без наличие на обективна находка по време на изследването.

Наличие на **инфрануклеарна** лезия на очедвигателен нерв се намери при 43 болни (43,9 % от групата с обективна находка).Парезата на n. abducens е най-честата инфрануклеарна лезия, установена при 26 болни(26,5 %), следвана от пареза на n. oculomotorius - при 17 болни (17,3 %).При нито един болен не се установи засягане на n. trochlearis.Честотата на засягане на отделните очедвигателни нерви при нашите болни е в съответствие с данните от литературата (4, 11, 13). Лезията на n. trochlearis е твърде рядка находка при болни с МС. При двама пациенти бе налице двустранна увреда на n. abducens, а при други 4 болни - комбинирана увреда на n. oculomotorius и n. abducens (двама болни) или на n. oculomotorius и добавена интернуклеарна офталмопареза (двама болни). Степента на увреда на очедвигателните нерви при отделните болни варира от лекостепенна инфрануклеарна лезия до манифестна офталмоплегия.При болшинството болни инфрануклеарната очедвигателна лезия отзвучава напълно или с дискретна резидуална симптоматика за около 2 - 3 месеца, в резултат на проведено лечение, а понякога и спонтанно. При по-малка част от болните клиничната картина персистираше в продължение на месеци или години.

При трима наши пациенти (3,1%) от групата на 98 болни с обективна находки се установява наличие на **нуклеарна** лезия на n. oculomotorius със засягане на отделни субнуклеуси от ядрения комплекс на нерва .Диагнозата е поставена в съответствие с критериите на Warwick (9). При нито един наш болен нямаше наличие на двустранна птоза, асоциирана с офталмопарезата, очевидно вследствие на съхраненост на каудалния срединно разположен субнуклеус, отговорен за инервацията на двата mm. levatores palpebrae superiores. Също при нито един болен нямаше и съответстваща зенична патология. И при тримата наши болни с нуклеарна очедвигателна лезия офталмопарезата бе сравнително не тежко проявена, с тенденция за пълно отзвучаване за период от няколко месеца.

Нуклеарни очедвигателни лезии при болни с МС са многократно описвани в литературата, като те могат да бъдат парциални или по-тежко проявени.Като рядка находка са описани случаи на изолирана билатерална птоза без други нарушения на очния мотилитет при плаки на демиелинизация, ангажираща субнуклеуса за двата леватора ; или лезия на единичен екстраокуларен мускул (6, 7).

Един от най-честите и типични симптоми на нарушена окуломоторика при болни с МС е **интернуклеарната** офталмопареза. В нашата група от 98 болни с обективна находка наличие на интернуклеарна офталмопареза наблюдаваме при 44 пациенти (44,9%), като при 29 тя е билатерална, а при 15 - унилатерална. При едностранни демиелинизационна лезия на fasciculus longitudinalis medialis между ядрото на n. oculomotorius и n. abducens се нарушава трансмисията на нервни импулси към ипсилатералния m.rectus medialis с прояви на липсваща или частично ограничена аддукция на ипсилатералното око. Същевременно абдукцията на контралатералното око е напълно съхранена(нормална функция на m. rectus lateralis), но е съпроводена с типичен монокулярен нистагъм на окото в абдукция поради свръхимпулси към синергиста мускул. При двустранна лезия на fasciculus longitudinalis medialis се наблюдава липса или ограничение на аддукцията и на двете очи при хоризонталните погледи движения, при съхраненост на абдукцията и наличие на монокулярен нистагъм на окото в абдукция (5, 9, 11).В литературата е прието, че най-честата причина за двустранната интернуклеарна офталмопареза при болни в млада или зряла възраст е множествената склероза (9).

При нашите болни степента на изразеност на интернуклеарната офталмопареза варира от дискретно проявена с леко ограничение или забавяне на аддукцията до пълна невъзможност за аддукция . Други съпровождащи и незадължителни симптоми на интернуклеарната офталмопареза, някои от които наблюдаваме и при нашите болни, са лек дефицит и на вертикалните версионни очни движения, както и пареза на конвергенцията. Счита се, че локализацията на демиелинизационната лезия на fasciculus longitudinalis medialis - по-рострална или по-каудална, обуславя съответно нарушението или съхранеността на конвергенцията.При повечето наши болни конвергенцията е напълно съхранена, а при по-малка част е налице пареза на конвергенцията.

При около две трети от нашите болни с интернуклеарна офталмопареза находката отзвучава за период от 2 - 3 месеца след проведено лечение или спонтанно, а при останалите персистираше в продължение на месеци, дори години, без съществена динамика.

Супрануклеарните очедвигателни лезии са по-рядка находка при болни с МС.

Те са резултат на демиелинизационни лезии, ангажиращи подкорови (понтинни или мезенцефални) структури.Корови увреди с фронтална или париетоокципитална локализация също могат да обусловят хоризонтални или вертикални погледни парези, но по правило супрануклеарни очедвигателни нарушения с коров произход са твърде рядка находка при МС и са обичайни за съдови или неопластични мозъчни заболявания.

Супрануклеарни очедвигателни лезии наблюдаваме при 5 болни (5,1 %) .

Подкорова супрануклеарна пареза на вертикалните очни движения се наблюдава при плаки, ангажираща ростралното интерстициално ядро на медиалния надлъжен фасцикул (riFLM) в мезенцефалона - подкоров център за генериране и контрол на вертикалните версионни очни движения. Подобна картина на вертикална погледна пареза наблюдаваме при 2 болни с разгърната картина на МС с плаки на демиелинизация, ангажиращи и мезенцефални структури.При тях бе налице пълна невъзможност за движение на двете очи нагоре.Като рядка находка в литературата е описана и пълна картина на дорзален мезенцефален синдром при болен с МС (3).

Плаки в понса, засягащи парамедианната понтинна ретикулярна формация (PPRF) - подкоров център за генериране и контрол на хоризонталните версионни очни движения, могат да предизвикат уни- или билатерални супрануклеарни хоризонтални парези (8, 11) . При унилатерална лезия на PPRF се наблюдава хоризонтална пареза на версионните очни движения в посока, ипсилатерал-

на на локализацията на огнището.При билатерална лезия на PPRF в понса е налице пълен блокаж на хоризонталните версионни очни движения и в двете посоки.Потежко се засягат бързите очни движения - сакадите, при относителна съхраненост на плавно-проследяващите очни движения.

Картина на унилатерална хоризонтална погледна пареза наблюдаваме при 3 болни.При тях бе налице невъзможност за осъществяване на хоризонтални погледни движения (предимно волеви сакади) в посока надясно или наляво.

При 4-ме наши болни със супрануклеарни очедвигателни нарушения патомогичната находка отзвучи напълно за период от 3 - 4 месеца.При един болен с едностранна хоризонтална погледна пареза в резултат на плака в понса патомогичната находка персистираше в продължение на 6 месеца, след което нямаме данни за състоянието му.

При болни с МС могат да се наблюдават и комбинирани очедвигателни лезии, напр. съчетание на супрануклеарна с интернуклеарна лезия ; на нуклеарна с инфрануклеарна; на инфрануклеарна с интернуклеарна и пр. (2, 11). Те са резултат на множествена увреда на съответните стволови структури от демиелинизационни плаки.

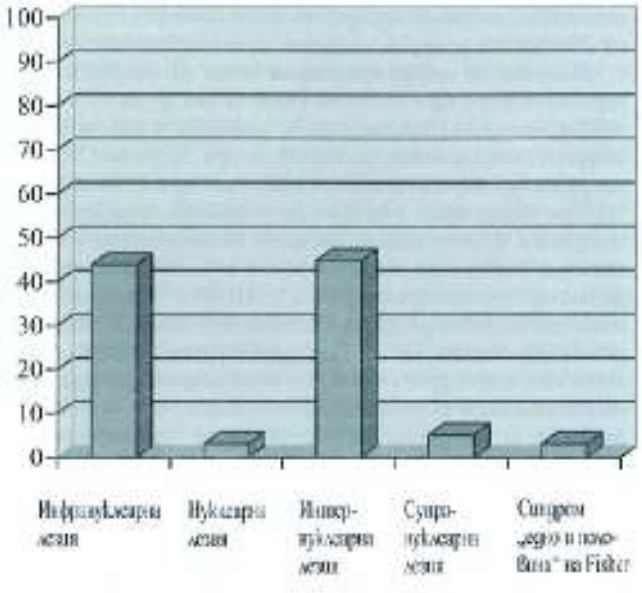
Един от редките синдроми на комбинирана очедвигателна лезия, който може да се наблюдава при болни с МС, е синдромът **"едно и половина" на Fisher** (Fisher's "one and a half syndrome "). Клинически синдромът " едно и половина" на Fisher представлява комбинация на хоризонтална погледна пареза в едната посока в съчетание с интернуклеарна офталмопареза в другата посока при хоризонталните версионни очни движения. Дължи се на унилатерална лезия в долната част на дорзалния понтинен тегментум, засягаща ипсилатералната парамедианна понтинна ретикуларна формация (PPRF) и интернуклеарните фибри на ипсилатералния лонгитудинален медиален фасцикул (FLM). При някои болни с този синдром могат да се наблюдават и добавени симптоми като екзотропия или езотропия, нистагъм,девиации и във вертикална посока, пареза на конвергенцията и пр. Освен при множествена склероза, синдромът " едно и половина" е описан и при болни със съдови, неопластични, възпалителни и други лезии, засягащи PPRF и FLM (1, 10, 12, 14).

В нашата група от 98 болни с обективна находка на нарушена окуломоторика синдрома " едно и половина " наблюдаваме при 3 болни (3,1%) (ФИГ. 2 - а,б,в,г).При двама от болните клиничната симптоматика по време на стационарното лечение в Клиниката, в рамките на 3 - 4 седмици. При третия болен находката персистираше в продължение на 3 - 4 месеца, независимо от проведеното лечение, след което, за период от няколко месеца, постепенно отзвучи напълно, до степен на пълна нормализация на окуломоториката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От изследваните 360 болни с МС при 98 (27,2 %) е установено обективно нарушение на окуломоториката . При други 67 болни (18,6%) по данни от анамнезата е имало подобна симптоматика в хода на заболяването, макар и с преходен характер и без установена обективна находка. От различните синдроми на очедвигателни нарушения преобладават интернуклеарната офталмопареза, най-често билатерална; и инфрануклеарните лезии на n. abducens. Но докато увредата на n. abducens, както и всяка друга инфрануклеарна или супрануклеарна очедвигателна лезия има диагностична стойност единствено в контекста на останалата невромоторична симптоматика, то двустранната интернуклеарна офталмопареза дори и като изолирана проява с много голяма вероятност насочва към диагноза МС и затова се смята не само за най-чест, но и за най-типичен за заболяването синдром на очедвигателно нарушение.

ФИГ. 1 Разпределение на различните синдроми на очедвигателни нарушения при 98 болни с МС



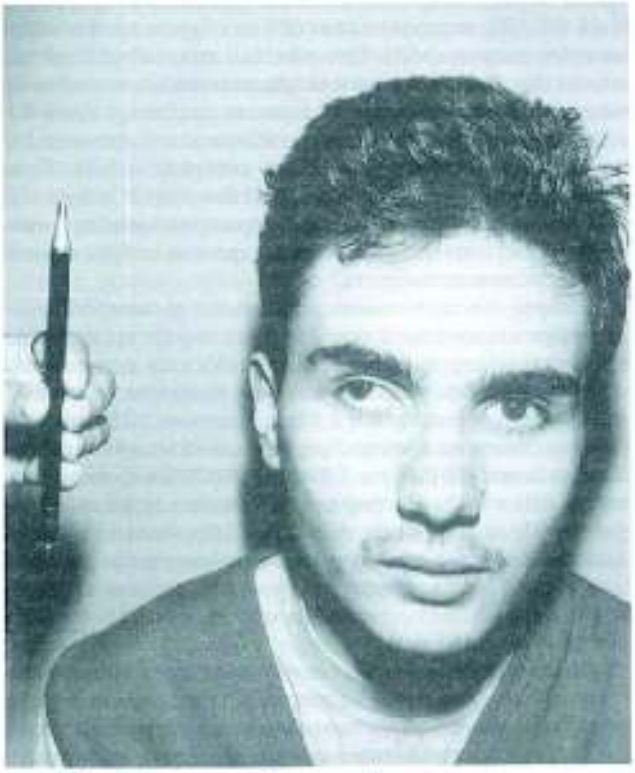
ФИГ. 2 Болен със синдром " едно и половина " на Fisher



Фиг. 2 а) Съхранени вертикални версионни очни движения в посока нагоре.



Фиг. 2 б) Съхранени вертикални вергенции очни движения в посока надолу.



Фиг. 2 в) Интернуклеарна офталмопареза при хоризонтални вергенции очни движения в посока надясно.



Фиг. 2 г) Хоризонтална погледна пареза при хоризонтални очни движения в посока наляво.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bandini F,Foga D,Simoncini S. Ocular myasthenia mimicking a one and a half syndrome. J. Neuroophthalmology,2001;21: 210-211.
2. Gnanaraj L,RaoV. Fetal unilateral third nerve palsy and bilateral internuclear ophthalmoplegia : an unusual presentation of multiple sclerosis. Eye, 2000; 14 (Pt 4): 671-675.
3. Hinuma M, Koshimura I, Nishi K et al. Pretectal syndrome caused by a plaque of multiple sclerosis. Rinsho- Shinkeigaku. 1994; 34: 236-240.
4. Jacobson D, Messter M, Eggenberger E et al. Isolated trochlear nerve palsy in patients with multiple sclerosis. Neurology,2000; 55: 321-322.
5. Lavin P., Weissman B. Neuro-ophthalmology. In : Bradley W, Daroff R, Fenichel G, David Marsden C, editors.Neurology in clinical practice . Boston:Butterworth-Heinemann,1996.; 1: 613-634.
6. Lee A, Tang R, Wong G et al. Isolated inferior muscle palsy resulting from a nuclear third nerve lesion as the initial manifestation of multiple sclerosis. J.Neuroophthalmology. 2000; 20: 246-247.
7. Martin T, Corbett J, Babikian P et al. Bilateral ptosis due to mesencephalic lesion with relative preservation of ocular motility . J.Neuroophthalmology,1996;16: 258-263.
8. Milea D, Nagoliano M, Dechy H et al. Complete bilateral horizontal gaze paralysis disclosing multiple sclerosis. J.Neurol. Neurosurg.Psych.,2001; 70: 252-255.
9. Miller N. Topical diagnosis of neuropathic ocular motility disorders.In : Miller N,editor.Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology. Baltimore: Williams & Wilkins ,1995,2: 652-784.
10. Miranger A, Schatz N, Glaser J. One repontine and a half syndrome and tuberculosis of the pons in a patient with AIDS. AIDS patient careSTDS, 2000; 14: 461-464.
11. Newman N. Multiple sclerosis and related demyelinating diseases. In : Miller N, Newman N, editors.Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology. Baltimore: Williams & Wilkins ,1998, 5: 5539-5676.
12. Sozer J, Lucas C, Leclerc X et al. One and a half syndrome in pontine infarcts: MRI correlates. Neuroradiology,1999;41: 666-669.
13. Smith C. Nuclear and infranuclear ocular motility disorders. In : Miller N, Newman N, editors. Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology, Baltimore: Williams & Wilkins ,1998, 1: 1189-1281.
14. Wall M, Wray S. The one and a half syndrome - an unilateral disorder of the pontine tegmentum : A study of 20 cases and review of the literature. Neurology,1983; 33: 971-980.

Адрес за кореспонденция:
Доц. Д-р Силвия Чернишкова
Клиника по неврология, Университетска "Александровска" болница
" Г. Софийски" 1 , София - 1431
сл.тел. 92-30-466, мобилен тел. 0888-531-142
E-mail: chernishkova@inet.bg

Оригинални статии

ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЕКСТРАКРАНИАЛНИ МОЗЪЧНИ СЪДОВЕ

И. Петров ,Ю. Джорева , Л. Гроздински , П. Шопеков *, А. Трайков *, Ю. Петрова *, Ш. Мехрабиан *, Т. Захариев , Ал. Чирков
СБАЛ "Св. Екатерина", Клиника по Кардиология, Клиника по съдова хирургия
* МБАЛ "Александровска", Клиника по неврология

ABSTRACT
ENDOVASCULAR TREATMENT OF EXTRACRANIAL CEREBRAL VESSELS
I. Petrov, J. Jorgova, L. Grozdinski, P. Shotekov, L. Traykov* J. Petrova*, Mehrabian Sh*, T. Zaharlev, Al. Chirkov*

The stroke is one of the major causes for death and invalidization in the modern society. In about 30% of the cases the stroke is attributed to stenosis of a supraaortic vessel.

In the last few years the percutaneous angioplasty and stenting is an alternative method of the classical surgical treatment- the carotid thrombendarterectomy. Crucial moment in the evolution of the method is the introduction in the practice of the systems for distal embolic protection of the brain and the routine implantation of stents with new design. One of the main conditions for successful and noncomplicated stenting is the respect of a strict procedural protocol. In the article we present the results of 63 patients treated with angioplasty and stenting (71 lesions) of supraaortic vessels performed in our Clinic in the period 07.02.2001-01.02.2003. The immediate success rate is 100%. Major complication of 3.1% was registered, mortality rate-1.5%. In the midterm follow-up one patient suffered Transient Ischaemic Attack (1.6%) there were no thrombosis and only 1 (1.5%) resterosis of the implanted stents, treated successfully with re- angioplasty.

In conclusion, stenting of supraaortic vessels is a safe and reliable method when performed by experienced operator and when are applied the ultimate methods of cerebral protection and the new stent designs. The midterm follow-up results are promising.

Key words: carotid stenting, carotid thrombendarterectomy, distal cerebral protection, major stroke.

РЕЗЮМЕ

Мозъчният инсулт е една от основните причини за смърт и инвалидизация в съвременното общество. В 30% пой се причинява от стеноза на каротидна артерия. Напоследък перкутанната ангиопластика и стентиране е един нов терапевтичен метод за третиране на каротидните стенози-алтернатива на класическото хирургично лечение. Основни етапи в развитието на метода са въвеждането на системи за дистална протекция от емболизация на мозъчното кръвообръщение и въвеждането на имплантация на стентове като рутинна практика. Основна предпоставка за успешно и без усложнения стентиране на мозъчните съдове е стриктното спазване на строг протокол, какъвто е въведен в нашата клиника.

Представяме резултатите от ангиопластика и стентиране на съдове на аортната дъга при 63 пациенти (71 лезии) за период от 2 години (07.02.2001-01.02.2003г). Предпроцедурно пациентите бяха подложени на задължителен скрининг с цветно-кодиран Доплер и уточнени ангиографски. Процедурният успех е 98.5%. Процентът на големи остри усложнения е 3.1%, а смъртността е 1.5%. При проследяването бе регистриран един случай на транзиторна исхемична атака (1.6%) с цветен Доплер не се установи тромбоза и се установи рестеноза само при един (1.5%) от имплантираните стентове, третирана успешно с повторна ангиопластика.

В заключение, стентирането на съдове на аортната дъга е ефикасен и сигурен метод, когато се прилага от опитен оператор и с употреба на мозъчна протекция и съвременни стентове. Резултатите от клиничното и инструментално проследяване са обнадеждаващи.

Ключови думи: дистална мозъчна протекция, каротидно стентиране, каротидна тромбендартеректомия, мозъчен инсулт.

Мозъчносъдовите заболявания (МСЗ) са сред най-важните медицински и социални проблеми в развитите страни. Те се характеризират с висока заболяваемост, болестност и смъртност и от заболяванията на нервната система най-често предизвикват тежка инвалидност, поради неврологичен и/или когнитивен дефицит. Така в САЩ, годишно около 600 хил. души преживяват мозъчен инсулт (МИ). От тях 160 хил. завършват летално или остават с тежък двигателен и/или интелектуален дефицит. България е една от страните с най-високо разпространение на атеросклерозата и нейните фатални последствия- миокарден инфаркт и МИ. През 2000г. смъртността само от МИ възлиза на 265 на 100 000 население. Приема се, че атеротромбоемболизмът на екстракраниалните артерии е причина за една трета от исхемичните инсулти.

Според Norris и съавт., степента на атеросклеротичните стенотични лезии на тези съдове предизвиква пропорционално повишаване на риска от мозъчен инсулт: за стеноза <75% годишната честота на ипсилатерален исхемичен МИ е 1.5%; за стеноза >75% годишната честота на преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение (ПНМК) е 7.2%, а на ипсилатерален исхемичен МИ е 3.3%. Според най-голямото хирургично проучване NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) (10), рискът от инсулт за двегодишен период в зависимост от процента стеноза нараства от 26% (за 75% симптомна стеноза) на 73% (за 95% симптомна стеноза).

Хирургичното лечение се утвърди през 80-те и 90-те години благодарение на отличните резултати от две големи рандомизирани проучвания проведени в САЩ, сравняващи резултатите от консервативно лечение и каротидна тромбендартеректомия при симптомни и асимптомни високостепенни каротидни стенози. Споменатото проучване NASCET (10) (за симптомни стенози) показа абсолютно намаление на риска от ипсилатерален исхемичен МИ със 17% (релативно намаление с 65%). Проучването ACAS (7) (за асимптомни стенози) показа абсолютно намаление на фаталния и нефаталния ипсилатерален ИМИ с 5.8% (релативно намаление с 53%). По-късно се проведоха множество проучвания

(ECST, EEACS и др.), които потвърдиха тези резултати. У нас хирургичното лечение - тромбендартеректомия на каротидни стенози се извършва с висока успеваемост и нисък риск от инсулт (1-4%).

Въпреки цитираните добри резултати, класическото хирургично лечение има някои ограничения, които особено изпъкват при високорискови пациенти и при пациенти с комбинирана сложна съдова патология, включваща засягане на коронарната циркулация. Някои от ограниченията на хирургичното лечение са: необходимост от обща анестезия, значително повишен риск от миокарден инфаркт при пациенти с придружаващи заболявания като значима коронарна патология, застойна сърдечна недостатъчност, недобре контролиран захарен диабет, нарушения в хемостазата, хипертонично засягане на черепно-мозъчни нерви 7-27% (1, 3, 17), технически затруднено или невъзможно хирургично лечение при определени анатомични особености (14) като фиброзни промени след предшестваща радиотерапия в цервикалната област, тежка цервикална анкилоза, висока каротидна бифуркация, интракраниални стенози, тежки сраствания след предшестваща цервикална хирургия или лъчетерапия, рестеноза 9-14% (15).

Ограниченията на хирургичното лечение доведоха до търсене и развитие на съвременни алтернативни методики. През последните 15 години се развиха методите за перкутанно интервенционално лечение на стенотичните лезии на съдове на аортната дъга. През първите години операторите се ограничаваха до ангиопластика на Tr. Brachiocephalicus и A. subclavia (8). През 1987 г., Mathias и Theron първи публикуват съобщения за извършена ангиопластика на каротидни артерии (13, 18). През 1990г. Theron осъществява първата ангиопластика със самобитна система за дистална мозъчна протекция. Така се преодолява един от основните недостатъци на ангиопластиката изтъкван от противниците на метода, а именно по-голямата честота на дистална мозъчна емболизация в сравнение с хирургичното лечение. Системите за дистална мозъчна протекция непрекъснато се усъвършенстват и понастоящем основно при групи са намерили широко приложение в медицинската практика (2): 1) Системи с пълна дистална оклузия на кръвотока и финална аспирация на уловения детритен материал. 2) Системи с дистално поставян филтър и последваща каптация на задържания материал във филтъра. 3) Системи с проксимална оклузия и реверс на кръвотока.

През 1994г. Vitek и Roubin слагат началото на нов етап в ендоваскуларното лечение на каротидните стенози като извършват първите имплантации на каротидни стентове. Въвеждането на рутинно стентиране довери до намаление на риска от емболизация и намали значително процента на ранна и късна рестеноза.

В последните години с въвеждането на рутинното използване на дистална мозъчна протекция и въвеждането на нови типове стентове ангиопластиката се превръща в конкурентна алтернатива на хирургическото лечение на каротидните лезии не само в случаите на посткхирургична рестеноза, но и на всички останали стенози. Техниката на каротидната ангиопластика се развива с бързи темпове, както и индивидуалните умения на операторите. Проучвания, като CAVATAS (11), с по-дълъг период на проследяване показаха, че чрез ангиопластика и стентиране се постига същия клиничен ефект както с хирургията, съчетано с по-малка травматичност и по-малък болничен престой. В момента се провеждат няколко големи рандомизирани проучвания, най-голямото от които CREST ще включва 2500 болни и ще сравнява резултатите от хирургично и ендоваскуларно лечение на каротидни и вертебрални стенози. У нас, първата ангиопластика и имплантиране на каротиден стент се извърши на 25.04.2001г. при 63 годишен мъж с комбинирана коронарна и каротидна патология. Резултатите от първите 17 случая с каротидно стентиране са анализирани в предшестваща наша публикация.

Цел на настоящото проучване е да анализира резултатите (първичен успех, ранни усложнения и късни резултати) от ендоваскуларно лечение на екстракраниалните мозъчни съдове.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

За двугодишен период от време (07.02.2001-01.02.2003) в ИБ "Св. Екатерина" се извърши перкутанна транслуминална каротидна ангиопластика (ПТКА) и стентиране на екстракраниални мозъчни артерии при 63 пациента, като се третираха 71 лезии. Средната възраст на пациентите е 56.2г. (49-83г.), 48 (76.1%) мъже, с хипертония - 31 (49.2%), диабетици - 18 (28.5%), пушачи -21 (33.3%), с хиперлипидемия 19 (30.1%). Симптомни (с преживян МИ или ПНМК) бяха 29 (46.03%) от пациентите. От 63 пациенти 28 (44.4%) бяха с ангиографски доказана коронарна болест на сърцето. При 26 (41.2%) от тях едновременно с каротидното стентиране се извърши комбинирана коронарна реваскуларизация: при 16 (25.3%) с ПТКА и при 10 (15.8%) - с коронарна хирургия аорто-коронарен байпас (АКБ). Двама бяха оставени на консервативна антиишемична терапия. При 9 (14.2%) от стентираните болни се установи тотална оклузия на контралатералната каротидна артерия. Стентираните стенози бяха предварително скринирани с цветнокодирана Доплерова сонография (ДС) (2) (Дуплекс или Триплекс) и уточнявани ангиографски.

При пациентите с преживян МИ се провеждаше компютърна аксиална томография (КАТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ) преди и след стентиране.

Проследяването се осъществи клинично и инструментално за средно 18 месеца след интервенционалната процедура (при всички с цветен Доплер, а при симптомните стенози и с КАТ).

Преди ангиопластиката при всеки болен беше осъществяван следния набор от стандартни изследвания:

- Пълен неврологичен статус с оценка на резултата по международно утвърдената скала предложена от National Institut of Health (NIH, USA);

- Подробна кардиологична консултация. Трябва да се има в предвид, че в различните проучвания между 30 и 50% от тези пациенти имат съпътстваща значима коронарна патология, което се потвърждава и от нашето проучване.

- Подробно ДС изследване (Duplex или Triplex) не само на стенозиращия съд, но и на всички съдове на аортната дъга, потенциални източници на колатерална циркулация за съответната съдова област.

- КАТ или МРТ се извършва по-възможност на всички пациенти, но задължително на тези със симптомни стенози за предпроцедурна оценка на анатомичните мозъчни дефицити.

- Базови лабораторни изследвания с детайлна оценка на бъбречната функция, предвид предстоящо приложение на контрастно вещество. При наличие на леко до средностепенна бъбречна недостатъчност (I и II стадий) се провеждаше подготовка с 24 до 48 часов режим на хидратация (не по-малко от 2л/24 часа нискомолекулярни разтвори). При наличие на тежка бъбречна недостатъчност, ангиопластиката се провеждаше с предва-

рително назначения постпроцедурен хемодиализа.

- Селективна артериография на четирите мозъчни съда с подробна оценка не само на екстракраниалната, но и на интракраниалната циркулация и евентуално налична колатерална такава пред Вилизиевия кръг.

МЕДИКАМЕНТОЗЕН РЕЖИМ

Plavix (Clopidogrel) - 300mg (4 таблетки) предния ден или 6 дена на процедурата и 75 mg (1 табл/ден) за 3 месеца след процедурата.

Acetysal - 325mg/ден- поне 48 часа преди и хронична доживотна профилактика постпроцедурно.

АНГИОПЛАСТИКА И СТЕНТИРАНЕ НА ВЪТРЕШНАТА СЪННА АРТЕРИЯ

Процедурата се провежда с местна анестезия, с евентуално умерена седация, но при запазен контакт-ност на пациента с цел адекватен контрол на реакциите и текуща неврологична оценка по време на процедурата. Особено полезен е така наречения "squeeze test" за бърза оценка на моториката, при който пациента след всяка основна стъпка от процедурата е помолен да стиска с ръка, контралатерална на претърпяната каротидна артерия, детско пластове издаващо силен звук (9, 12).

Осигуряване на съдов достъп се осъществява чрез дясна феморална артерия и вена с процедурна жилавост за временна кардиостимулация. Размерът на артериалните интродюсери е 7F до 9F, с тенденция за намаляване на размера, поради производството на материали с все по нисък профил.

Провежда се умерена хепаринизация с 5000 до 10000Е болус Хепарин (100Е/кг тегло) непосредствено след осигуряване на съдовия достъп, с рядко налагаща се допълнителна хепаринизация от 2500Е/ч при удължена над 1 час процедура. Непосредствено преди първата предилатация на стенозата при пациентите със стенози анализиращи каротидната бифуркация, за превенция на очакваната брадикардия и хипотония, рутинно се прилага Атропин 0.5-1.0g.

ТЕХНИКА НА СТЕНТИРАНЕТО И ПОСТДИЛАТАЦИЯ НА СТЕНТА

Техниката на стентирането е подробно описана в предишна наша публикация (1, 16).

След имплантирането на стентна, при необходимост особено при саморазгъващите се и терморазгъващите се стентове се извършва постдилатация с балон с диаметър зависещ от диаметъра на съда, но най-често невидишаващ 6.0 мм. Напоследък тенденцията е да се използва номиналното за балона налягане, а не високи налягания, поради увеличен риск от микроемболизация. Поради същата причина дефлацията на балона се извършва бавно. Трябва да се има в пред Вид , че при ангиопластика на мозъчните съдове не е необходимо, а и е опасно да се изглаждат и последните 10% резидуална стеноза. Освен това редица проучвания проведени с имплантиране на саморазгъващи се стентове доказват по-голям диаметър на стента при ангиография извършена след 1-ия месец в сравнение с диаметъра измерен в деня на имплантация. Това има своето естествено обяснение- тези стентове имат липсва радиална сила, която кара стеснения сегмент да продължи да увеличава диаметъра си във времето до достигане на фабрично предвидения диаметър на стента в свободно състояние.

За оценка на крайния резултат се прави финална ангиография на екстракраниалния сегмент най-малко в две проекции и ангиография на интракраниалната циркулация с оценка на колатерално кръвообръщение и евентуално липсващи или сегментни с възстановена циркулация.

Постпроцедурен протокол и проследяване

Интродюсерите се изваждат на 2-ия час след приложението на Хепарин посредством 20-30 минутна мануална компресия или чрез Femostop (Radi-medicals).

Медикаментозният режим включва Клопидогрел, Ацетизал, хидратация с нискомолекулярни инфузионни разтвори и в еноземинитрат за контрол на евентуално възникнала хипертония и превенция на хиперперфузионния синдром. При липса на усложнения пациента се дехоспитализира на следващия ден след процедурата.

Нашият стандартен протокол на проследяване включва:

1) Непосредствено след процедурата: неврологична консултация и определяне на неврологичния по NIH скалата и Цветно-кодирано Доплер сканиране (ЦКДС);

2) На първия месец: неврологична консултация и определяне на неврологичния резултат по NIH скалата, КАТ или МРТ за всички симптомни или с анамнеза за централно-мозъчни симптоматика в минало, ДС на мозъчни съдове;

3) На третия и шестия месец, след което веднъж годишно неврологична консултация и определяне на неврологичния резултат по NIH скалата и ЦКДС.

РЕЗУЛТАТИ

За периода на проучването се извършиха ангиопластики на 71 лезии при 63 пациента, като се имплантираха 70 стента (98,5%) на екстракраниално мозъчни съдове: 59 (83%) на Вътрешна съння артерия (ВСА) (26 на дясната и 33 на лявата ВСА), 4 (5.6%)- на вертебрална артерия (ВА) (в един от случаите лявата ВА беше единствения проходим мозъчен съд, а в друг - кръвоснабдяваше зоната на оклудираната лява ВСА), 2 (2.8%) - на truncus brachiocephalicus, 2 (2.8%)- на лявата обща СА (ОСА), 1 (1.4%) - на дясната ОСА, 2 (2.8%) - на дясната външна СА (в един от случаите даваща масивна колатерална циркулация към оклудираната дясна ВСА), 1 (1.4%) - на лява субклавиална артерия. При 5 пациенти се третира двустранна каротидна стеноза - в два от случаите по време на една и съща процедура, при двама се третира едновременно стеноза на общата и вътрешната съння артерия, а при един се третира едновременно каротидна и субклавиална стеноза. От 59 третирани лезии на вътрешната съння артерия 51 (86.4%) ангажираха булбуса и въпреки имплантирането на стента покриващи бифуркацията, в нито един случай кръвотока във външната съння артерия не се компрометира достатъчно, че да се наложи последваща дилатация на последната. Средният процент стеноза преди стентиране беше 82.5±12.3%. Средният диаметър на балона за предилатация е 5.1мм, а средното налягане 5.6 атм. Средния диаметър на използваните стентове е 8.4мм, а средната дължина 27.9мм.

Преобладаващата част от процедурите (61 лезии - 85.9%) се извърши под дистална мозъчна протекция. Ангиопластиките проведени през последната година от изучавания период се осъществяваха с дистална мозъчна протекция на всички пациенти. Първичен процедурен успех бе постигнат при 70 от 71 лезии (98.5%). Интра и перипроцедурната усложнения е 1.8% - 1 случай на 74 годишна пациентка с множествена каротидна и коронарна стеноза (вкл. стволова стеноза на лява СА) и периферна съдова патология), която почина с картината на карди-

оценен цяк още преди да се стентира прицелната каротидна патология). Перипроцедурната честота на неврологични инциденти е 2 от 63 (3,1%), едно ПНМК и един МИ с пълно възстановяване (и двата случая при пациенти без дистална протекция). Не се регистрира случай на миокарден инфаркт или спешна хирургична интервенция.

Таб. 1. Резултати от ангиопластика и стентиране на съдове на аортната дъга

	n=71	%
Първичен успех	70	98.5
Смъртност	1 (63)	1.58
Други усложнения (ПНМК)	2	3.17
Рестеноза при проследяване	1	1,4

При клиничното и ЦКДС проследяване (среден срок на проследяване 18.2 месеца) се установи един случай (1.6%) на ПНМК и един случай на рестеноза (1.6%), третирана с успешна повторна ПТА. По време на престоя за ре-ПТА същия пациент бе подложен на успешна коронарна хирургия, минала без усложнения от страна на ЦНС. Не са регистрирани случаи на голям инсулт или смърт от мозъчно-съдов произход.

ОБСЪЖДАНЕ

Стентирането на екстракраниални мозъчни съдове е относително нова техника, която непрекъснато се усъвършенства. Тя представлява все по-приложима алтернатива на класическата каротидна ендартеректомия, но сравнена с нея е много по-малко инвазивна, изисква по-малък болничен престой и спестява на пациента болката, хирургичната травма и естетическите проблеми. При стентирането се избягват потенциалните усложнения на хирургията като пареза на краниалните и лариингеалните нерви, рана ва инфекция, реоперациите по повод кървене, цервикален хематом. Понастоящем каротидното стентиране е средство на избор при пациентите с висок оперативен риск особено при тези с тежка придружаваща коронарна патология. Методиката показва много добри ранни резултати от гледна точка на първичен успех и усложнения - напълно сравними с резултатите от "класическата" хирургия.

Интересно е да се отбележи, че в световен мащаб първите случаи на ангиопластика на каротида са извършени с материали неосъдадени специално за тази съдова област, а "взети на заем" от коронарните и периферни интервенции. След публикацията на първите няколко проучвания с добри резултати и популяризирането на метода, фирмите производителки се насочиха бързо към създаване и производство на материали специфично предназначени за каротидна ангиопластика. Това, както и естествената възходяща "крива на обучение" на интервенционалистите занимаващи се с каротидно стентиране, доведе до постоянно усъвършенстване на методиката и подобряване на резултатите от нейното приложение. В две от големите публикувани проучвания (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study, CAVATAS (5) и European Carotid Stent Trial (4, 6), ECST) се съобщава за първичен успех от 98% и перипроцедурен процент усложнения съответно 9.7% и 7.0%. Както се вижда нашите резултати са сходни с цитираните.

В нашата, за сега относително малка, серия използвахме в голям процент (86%), а в последната година в 100%, средства за дистална мозъчна протекция. Вероятно това е една от причините за сравнително ниския процент усложнения. Постигането на основната цел - редуциране на риска от инсулт при средносрочно проследяване е до голяма степен постигната - регистрираната честота на неврологични усложнения е само 1.5%.

Бъдещето ще покаже точното място и възможностите на стентирането на съдове на аортната дъга (особено след завършването на течащи в момента големи рандомизирани проучвания като CREST). Изборът на правилен терапевтичен подход, както и съчетаването на различните терапевтични методи - медикаментозен, хирургически и/или ендоваскуларен, би повишило ефективността на лечебния процес и би намалило тежките мозъчносъдови усложнения.

В заключение, малоинвазивната ангиопластика с имплантиране на стент и използване на дистална мозъчна протекция е надежден метод за реваскуларизация с висок първичен успех и нисък процент процедурни усложнения. Каротидното стентиране е алтернатива на "класическата" каротидна тромбендартеректомия, особено в случаи с множествена патология и висок оперативен риск. Каротидното стентиране е средство на избор при болни с мултифокална атеросклероза - стенози каротиди, коронари и периферни лезии, където ендоваскуларното лечение позволява да се избегне високорисковото едно- или двуетапно хирургично лечение. За сега не се препоръчва каротидно стентиране на леви с висок емболизационен потенциал (улцерирани лезии, лезии с подвижен тромб, тотални тромбози).

Основната цел на двата метода е превенция на МИ. Каротидното стентиране, сравнено с хирургичните методи, е по-малко инвазивния и травматичен метод за постигане на тази цел. Ефикасността на каротидното стентиране за постигане на целта до голяма степен зависи от правилните индикации и индивидуалния опит на медицинския екип извършващ процедурата. Значителна крачка в тази посока е използването на все по-усъвършенствани системи за дистална мозъчна протекция и ново поколение стентове с дизайн специално създаден за каротидна ангиопластика, съответстващ максимално на специфичната каротидна анатомия. Цветно-кодираното Доплер сканиране е метод с висока диагностична достоверност, подходящ за скрининг на стенози на екстракраниалните мозъчни съдове и за селекция на подходящи за стентиране лезии както и даващ надежден контрол на късните резултати.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров, Н., Дъскалова, Ю., Петрунски, А., Жечев, И., Чорбов, Ал. Ангиопластика и стентиране на съдове на аортната дъга. Българска кардиология, 2, 2002, 5-13.
2. Заберски, Т., Петрунски, А., Спасков, М., Чорбов, Ал. Транскраниални Доплерови мониторирания в каротидната хирургия. Медицински забележки, 2, 2003, 14-19.
3. ACAS Clinical Advisory. Stroke, 12, 1994, 2523.-2524.
4. AHA Ad hoc Committee. Circulation, 91, 1995, 566-579.
5. Brown, MM. For the CAVATAS investigators: Results of the carotid and vertebral angioplasty study (CAVATAS). Cardiovascular Dis., 8, 1998, (suppl iv): 21.
6. European Carotid Surgery Trail. Lancet, 337, 1991, 1235-43.
7. Protective committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study(ACAS) J Am Med Assoc, 273, 1995, 1421-1428.
8. Mathias, K. Katheterbehandlung der arteriellen verschlusskrankheit supraaortaler gefasse. Radiologie, 27, 1987, 547-554.
9. McCuinness, CL., Burnand, KG. Percutaneous transluminal angioplasty of the internal carotid artery. Br J Surg, 83, 1996, 1171-1173.
10. North American symptomatic carotid endarterectomy trial (NASCET) Collaborators. N Engl J Med, 325, 1991, 445-453.
11. Ohki, T., Veith, J. Carotid artery stenting: Utility of cerebral protection devices. J Invas Cardiol, 13, 2001, 47-55.
12. Stanley, JC., Abbott, WM. Statement regarding carotid angioplasty and stenting. J Vasc Surg, 24, 1996, 900.
13. Theron, J., Courtheoux, P. New triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection. AJNR, 11, 1990, 869-874.
14. Theron, J., Raymond, J., Casasco, A., Courtheoux, P. Percutaneous angioplasty of atherosclerotic and postsurgical stenosis of carotid arteries. AJNR, 8, 1987, 495.

500.
15. Vitek, JJ. Percutaneous intraluminal angioplasty of the external carotid artery. AJNR, 4, 1983, 796-799.
16. Vitek, J., Roubin, G., Al-Mufleeh. Carotid Artery stenting: Technical considerations. AJNR, 21, 2000, 9, 1736
17. Whisler, M.H., Ekes, G., Jarmolowski, C.R. Percutaneous transluminal angioplasty and stents in the treatment of extracranial circulation. J Intervent Cardiol. 9, 1996, 225-231.
18. Yadav, J.S., Roubin, G.S., King, P., Vitek, J. Angioplasty and stenting for restenosis after carotid endarterectomy: Initial experience. Stroke. 27, 1996, 2035-2039.

Адрес за кореспонденция:
Старши асистент д-р Иво Петров
Клиника по кардиология, ИБ "Св Екатерина"
бул. "П. Славейков"№ 52
София 1431
e-mail: petrovivo@hotmail.com
Tel: 0888720014

Оригинални статии

VPA/CBZ КОНВЕРЗИЯ КАТО МОНОТЕРАПИЯ ПРИ НЕАДЕКВАТНО КОНТРОЛИРАНИ НОВОДИАГНОСТИЦИРАНИ ЕПИЛЕПСИИ

М. Рашева, А. Харалампов
Неврологична клиника МБАЛ "Царица Йоанна"

SUMMARY

CONVERSION FROM CARBAMAZEPINE (CBZ) TO VALPROIC ACID (VPA) MONOTHERAPY IN INADEQUATELY CONTROLLED PATIENTS WITH RECENTLY DIAGNOSED EPILEPSIES

M. Rascheva, L. Haralampov

Objective: to evaluate the efficacy of first and second choice VPA monotherapy versus Cbz in recently diagnosed epilepsies.

Designe: retrospective comparative clinical study.

Population: conversion to VPA as monotherapy in 35 of 138 recently diagnosed and inadequately controlled by Cbz patients with epilepsy, aged 7 to 78 years (mean 25,0), 18 male and 14 female; control - 24 of 110 newly diagnosed patients with inadequately controlled seizures with VPA converted to Cbz monotherapy, aged 11 to 68 years (mean 33,4), 14 male and 10 female.

Treatment: VPA - 15-30 mg/kg, mean 1150/d, Cbz - 10-20 mg/kg, mean 590 mg/d; prolongation of therapy 46-52 weeks, mean 48 weeks.

The reason of withdrawals of I choice drug and conversion to II choice drug monotherapy: adverse events or lack of efficacy.

Results: 100 percent control of seizures in patients converted to VPA was observed in 57,7% (and in 54,2% in control group), decreased seizure frequency >50% - in 34,4% of VPA group (in 41,6% of Cbz group). There were no differences in median reduction of seizures as well as in seizure control of generalized tonic-clonic seizures (GTCS) or partial seizures (PS) in VPA and Cbz treated groups. The incidence of adverse events was similar in two compared groups.

Conclusion: VPA as a first or a second choice antiepileptic drug was as effective as Cbz. VPA monotherapy was well tolerated. VPA controlled PS as well as GTCS and the effectiveness was preserved in a long period of time.

Key words: partial epilepsy, generalized epilepsy, valproic acid, carbamazepine, monotherapy, conversion, efficacy, adverse effects.

РЕЗЮМЕ

Цел - сравняване на ефекта и на страничните действия на Valproate (VPA) и Carbamazepine (CBZ) при конверзия като медикаменти на втори избор при новодиагностицирани епилепсии.

Дизайн - ретроспективно сравнително клинично проучване.

Популация - конверзия към VPA монотерапия при 35 от 138 новодиагностицирани и неадекватно контролирани с CBZ пациенти на възраст 7 до 78 г. (средна възраст 25,0 г.), 18 мъже и 14 жени, контролна група - 24 от 110 новодиагностицирани пациенти с неадекватен контрол с VPA, преминали на CBZ монотерапия, на възраст от 16 до 68 г. (средна възраст 33,4 г.), 14 мъже и 10 жени. Продължителността на терапията с медикамента на I избор е била от 16 до 34 седмици (средно 24 седмици) и на терапията от II избор 46 до 52 седмици (ср. 48).

Резултати и обсъждане. 100% контрол на 24 сед. след конверзия към VPA - в 57,1% (20/35), 100% контрол на 24 сед. след конверзия към CBZ - в 54,2% (13/24), >50% контрол на 24 сед. след конверзия към VPA - в 34,3% (12/35), >50% контрол на 24 сед. след конверзия към CBZ - 41,6 % (10/24), >50% контрол над 48 сед. с VPA при 87,5%, >50% контрол над 48 сед. с CBZ при 86%.

Не се установява разлика в контрола на генерализираните (GTCS) и парциални пристъпи (PS) в групите лекувани с VPA и CBZ. Преминали на комбинирана терапия - от лекуваните с VPA - 9 (25,7%), от лекуваните с CBZ - 8 (33,3%). Високият % на добро повлияване от монотерапията на II избор, сравним в двете групи, вероятно е резултат на непровалилия избор на първичната монотерапия или на недостигане на терапевтичната дозировка.

Изводи. VPA като монотерапия на II избор е с много добра ефективност както при GTCS, така и при PS. Не се различава съществено от ефективността на CBZ и се задържа на добро ниво за продължителен период от време. Честотата на странични действия също е близка в двете групи и рядко налага преустановяване на лечението. Проучването потвърждава схемата за лечение на новооткрити епилепсии с прилагане на монотерапия едва след втори неуспешен опит за монотерапия с класическите противоепилептични средства. Изборът на медикамент следва да бъде съобразен с вида на епилептичните пристъпи и ЕЕГ находка, както и с индивидуалните невробиологични и психосоциални характеристики на всеки отделен случай.

Ключови думи: парциални епилепсии, генерализирани епилепсии, валпроат, карбамазепин, монотерапия, конверсия, ефективност, странични явления.

Проблеми с кръвообръщението

ЦЕФАВОРА капки– Целенасочено комбинирани гинко+имел+глог

Нарушенията в кръвообращението и преди всичко тези на мозъчното кръвообращение, както и тяхното лечение, играят винаги голяма роля,особено поради нарастващия дял на застаряващо население.

Към причините за нарушение в мозъчната дейност принадлежат предимно нарушенията на кръвообращенията в перебелума,предизвикващи неврологични и психични увреждания.

Терапевтична цел при това е и подобряване на микроциркулацията и метаболизма.

Лечението на подобни заболявания е насочено много по-малко към органоспецифично подобрение на мозъчното кръвообращение в смисъла на вазодилатация, отколкото към общо подобряване както на системната, така и на мозъчната хемодинамика. Благоприятни в това отношение са разработки на лекарства на базата на Ginko biloba, Crataegus и Viscum album,още повече, че практически те нямат страничи явления.

Постигнатата целенасочена комбинация на лечебните растения в Цефавора действа от една страна по отношение на подобряване кислородното снабдяване на мозъка, а от друга страна по отношение на нарушенията в кръвоснабдяването на сърцето и крайниците.

Цефавора е отлично поносима, особено при дълговременна терапия.

Ginko biloba - намалява способността за агрегация на тромбоцитите и еритроцитите в кръвта, като последствие намаление вискозитета на кръвта, свързано с подобряване качествата на кръвотока, повишаване скоростта на кръвотока, предимно в областта на капилярите.В тъканите настъпва значително подобряване усвояването и обмяната на кислорода и глюкозата. Флавоноидите прихващат образуваните в по- голяма степен в състояние на исхемия и метаболитни нарушения свободни радикали и по такъв начин предпазват организма от последващи реакции на увреда. Подобрението на мозъчното кръвообращение и екстремитети настъпва без остатъчни явления.

Viscum album ИМЕЛ съдържа вискотоксини, имелектини, полизахариди флавоноиди, стерини, тритерпини, аминокиселини, амини повлияващи високо и ниско кръвно налягане, световъртеж, стеснение на коронарните и ритъмни сърдечни нарушения.

Crataegus ГЛОГ има положително инотропно действие, подобрява коронарното и миокардно кръвообращение, намалява периферното съдово съпротивление, подобрява субективните оплаквания по отношение на сърдечно-съдовата слабост.

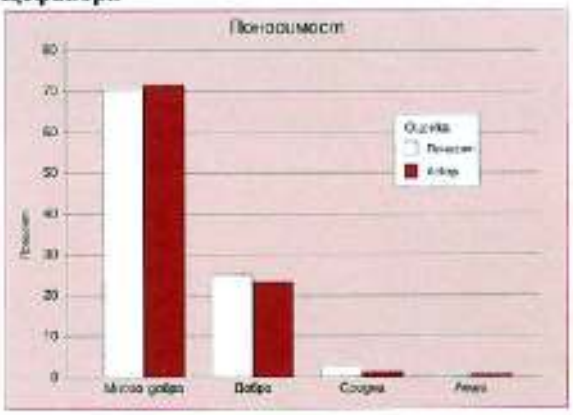
Трите съставки на Цефавора се допълват по смисъла на синергични и адитивни ефекти.

Цефавора практически може да се разглежда като нетоксична. Странични действия, противопоказания и нежелани взаимодействия не са известни.

КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

1.Schauerte W.: Лечение на нарушения на мозъчното кръвообращение с Цефавора

Дизайн на изследването:
Вид: Мултицентрово наблюдение на приложението
Участници: 804 пациенти с церебрално нарушение на кръвообращението
Средна възраст: 67 години
Продължителност на изследването: 6 седмици
Центрове: 166 лекарски практики
Медикация: 3-4 дневно х 20 капки



В продължение на 6 седмици в условията на ежедневната лекарска практика се провежда лечение на амбулаторни пациенти с нарушение в мозъчното кръвообращение в дозировка 3-4 пъти х 20 капки.

В мултицентровото проучване вземат участие над 800 пациенти. Статистиката показва, че степента на тежест на симптомите „високо кръвно налягане, световъртеж, главоболие, нарушения в паметта и концентрацията, състояние на страх, депресивни състояния и нарушения в съня“ чувствително намаляват по време на изследването.



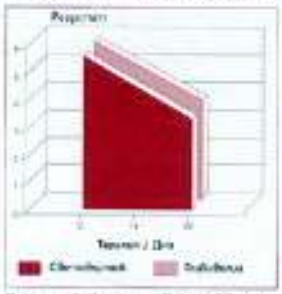
При окончателния анализ на резултатите повече от 70% от лекарите и пациентите ги определят като "значително подобрение". Поносимостта се определя като „много добра“ и „добра“ от над 95% от пациентите и лекарите. Не са наблюдавани нежелани лекарствени взаимодействия. След приключване на проучването с Цефавора, 682 пациенти продължават терапията си, 108 я прекъсват по собствено желание, на базата на липсващи оплаквания или липсващ комплаянс.

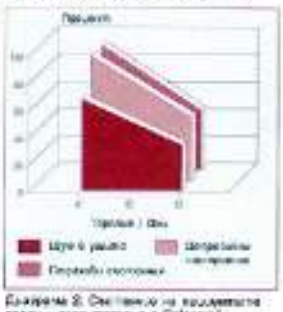
Цефавора се доказва по такъв начин като много добре поносим терапевтик, на практика без странични действия по отношение на цереброваскуларно обусловените мозъчни нарушения.

2. Lorenz P. R.: Терапия на нарушенията в мозъчното кръвообращение

Дизайн на изследването:
Вид: Мултицентрово наблюдателно изследване
Участници:65 полиморбидни пациенти с нарушение на моз. кръвообращение
Продължителност: 2 месеца
Медикация: 3-4 пъти дневно 30-30 капки

В това мултицентрова проучване е изследвано лейственото на Цефавора при нарушение в мозъчното кръвообращение при 65 полиморбидни пациенти в продължение на 2 месеца.Сигнификантно се подобрява цялостното състояние на пациентите, на базата на стандартизирана скала на оплакванията. Преди всичко се подобряват симптомите, свързани с нарушенията в мозъчното кръвообращение като: нарушения в паметта и концентрацията, застрашаващи исхемични атаки, прималяване, нарушения в слуха, преходни зрителни нарушения, Claudicatio intermittens.

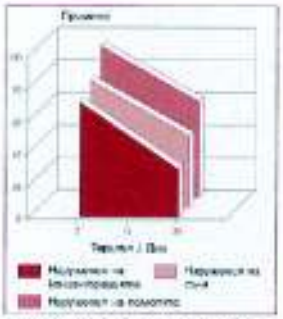


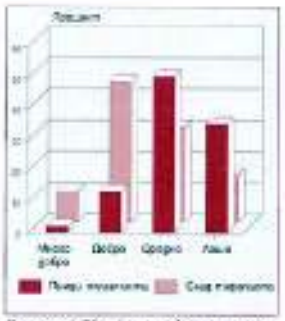


Поносимостта е добра, по време на двумесечната терапия не се налага прекратяване на лечението. Сведенията на пациентите по отношение на оплакванията им потвърждават подобрение в общото състояние, чувствително намаляват и дължащите се на цялостното развитие на оплакванията състояние на "недоволство" и "вътрешно безпокойствие".

3. Sieglaff V.: Начална цереброваскуларна инсуфициенция, лечение с Цефавора

Дизайн на изследването:
Вид: Наблюдателно изследване
Участнички: 31 жени с церебрални нарушения на кръвообращението
Продължителност: 30 дни
Средна възраст: 58,2 години
Медикация: 1,2,3 ден вечер дневно 30 капки
4 ден + допълнително 20 капки
В това изследване в лекарска практика са третирани 31 жени с церебрални нарушения на кръвообращението (46-68 годишни) в рамките на 30 дни. Резултатите показват, че основните симптоми на начална церебрална инсуфициенция успешно се третират с Цефавора.





Цефавора: Стимулира кръвообращението при: мозъчни нарушения на кръвообращението, нарушения на кръвообращението на сърцето.
Целенасочено комбинирани: Гинко + имел + глог, обединяващи Цефавора чрез 3 действащи профила в един препарат. Мозъка, сърцето и кръвообращението се повлияват чрез многообразна и същевременно допълваща се по отношение на действието комбинация.

Съдържание:
100 g (отговарящи на 98 ml) съдържат:
Лечебно действуващи съставни части:

Гинко билоба	1,3 g
Viscum album	2,7 g
Crataegus	7,5 g
Други съставни части:	ликьорно вино (20 об.%)

Приложение: нарушения в кръвообращението
Противопоказания: няма познати
Мерки за сигурност при прилагане: при така препоръчания начин на приложение-няма
Взаимодействие с др. лекарствени средства: непознати
Дозировка: Ако не е предписано друго възрастни приемат 3-4 пъти дневно 20-30 капки, деца- наполовина редуцирана доза.
Начин и продължителност на приема: Цефавора капки на базата на добрия си вкус могат да бъдат приемани самостоятелно.
Продължителността на приема е неограничена
Странични явления: непознати
Поносимост: отлична
Съвети за диабетици: Цефавора капки са пригодени за диабетици. При дневна доза от 3-4 пъти 20-30 капки се приемат максимално 0,02 до 0,04 WBE (хлебни единици).
Форми: капки 50 ml, 100 ml, 200 ml

Общоприет принцип е, че лечението на епилепсията започва с монотерапия (2, 4, 13, 16). След въвеждането на Carbamazepine (CBZ) и Valproate (VPA) през 60-те години на 20 век при повечето от пациентите с епилепсия пристъпите се разреждат или купират напълно (6, 16). Като медикамент на първи избор при всички форми на генерализирана епилепсия се налага VPA, а при парциалните епилепсии - CBZ (2, 4, 6, 7, 8) с ефективност между 40 и 80% в зависимост от вида на епилепсията. В литературата се изтъкват предимствата на VPA свързани с по-широкия му спектър на въздействие (4), по-редките странични действия и добра поносимост при възрастни (7, 9, 15). При липса на контрол от първоначалната монотерапия на новодиагностицирани епилепсии въпросът за алтернативна монотерапия или политерапия остава дискусионен (2, 10, 16, 17).

ЦЕЛ

Ефективност и поносимост на алтернативна монотерапия с VPA при неповлияни от CBZ новодиагностицирани епилепсии

ДИЗАЙН

Ретроспективно клинично проучване.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

В проучването са включени 248 пациенти, лекувани амбулаторно и клинично в последните 2 г. и диагностицирани като епилепсия - генерализирани тонично-клонични пристъпи (ГТКП) или парциални пристъпи (ПП) със или без вторична генерализация (Табл.1.). Като монотерапия на първи избор при 138 е прилаган Cbz, а при 110 - VPA. Като монотерапия на втори избор (конверсия) VPA е приложен при 35 от лекуваните неефективно с Cbz и Cbz е приложен при 24 от неефективно лекуваните с VPA (Табл. 2.). При пациентите е извършвано соматично и неврологично изследване, изследване на кръвна картина и урина, чернодробни ензими и електролити, КАТ на мозъка, при повечето от случаите и ЯМТ, при необходимост - серумни нива на прилаганите медикаменти. Отчитани са показатели ефективност (% пациенти с разреждане на пристъпите над 50% и % на свободни от пристъпи пациенти, средна редукция на броя на пристъпите, % на случаите, при които се налага преминаване на политерапия) и безопасност (% на случаите със странични явления и % на отпадналите поради странични явления) 24 седмици след започване на лечението и 48 седмици след началото на лечението.

Титрирането на VPA е с ниска начална доза (5-10 мг/кг/ден) и бавно - увеличаване до 20-30 мг/кг/ден (по Perucca,2002).

РЕЗУЛТАТИ

При случаите с новодиагностицирана епилепсия като медикамент на първи избор VPA е незначително по-рядко прилаган от CBZ - респективно в 44,4% към 55,6% (138 към 110). Трябва да се отбележи, че 66,1% от болните са с парциални епилепсии. Процентът на повлияването от лечението (над 50% разреждане на пристъпите) е висок и сравним в двете групи - 86,4% при лекуваните с VPA (95 от 110) и 86,2% (119 от 138) при лекуваните с CBZ. На 6 мес след включването на лечението, продължаващите монотерапията с VPA са 78,2% (86 от 110), а с CBZ - 74,6% (103 от 138).

Конверсия от едно ПЕС на друго е извършена при недостатъчен лечебен ефект, блокиране или при наличие

Таблица 1. Пациенти и клинична характеристика

Медикамент	Валпроат: брой	%	Карбамазепин: брой	%
Пол: мъже	38	(51,4)	34	(58,3)
жени	37	(48,6)	30	(41,7)
Общо	35		24	
Възраст	3 - 75	(средно 25,0)	11 - 68	(средно 33,4)
Типове пристъпи:				
Генерализирани	36	(45,2)	12	(50,0)
Парциални	9	(54,2)	12	(50,0)
Честота пр. Преживян	15	(42,8)	10	(41,7)
1-4/месечно	15	(42,8)	11	(45,8)
над 4/месечно	5	(14,4)	3	(12,5)
Давност	6 мес. - 3 г. (ср. 23,1 мес.)		6 мес - 3 г. (ср. 27,6 мес.)	
Типични: Единични	11	(31,4)	8	(33,3)
сериозни	11	(31,4)	13	(54,2)
средностатични	13	(37,2)	3	(12,5)
Доза	600 - 2400 мг/ден (ср. 1.153 мг/ден)		300 - 1800 мг/ден (ср. 590 мг/ден)	

Таблица 2. Причина за конверсия на монотерапията CBZ/VPA

Медикамент	от CBZ към VPA	от VPA към CBZ
Общ брой случаи	35 (25,4%)	24 (21,8%)
Слаба ефективност	19 (17,3 %)	15 (13,6%)
Странични действия	10 (11,6%)	9 (8,2%)

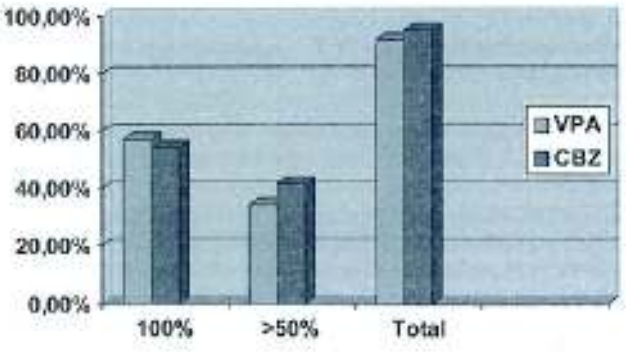
на странични явления (Табл.2). Липсва статистически значима разлика между сравняваните групи.

Алтернативната монотерапия с VPA е с висока ефективност - 24 седмици след включването на медикаментa свободни от пристъпи са 57,1% от пациентите, а 34,3% имат разреждане на пристъпите над 50% (Фиг. 1). Терапевтичният ефект е сравним с този на Cbz, при който свободни от пристъпи са 54,2% от пациентите и с редукция над 50% са 41,6%.

Средната редукция на броя на пристъпите е

Фиг.1

ЕФЕКТ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО – 24 СЕДМИЦИ



представени на табл.3.

Ефективността в групата лекувана с валпроат е малко висока и сравнима с тази в контролната група (лекувани с карбамазепин), като разликите не са

статистически значими.

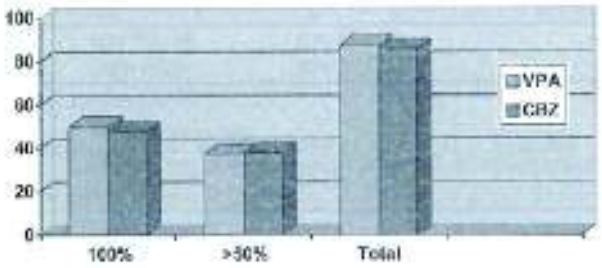
Таблица 3. Средна редукция на пристъпите след алтернативната монотерапия с VPA или CBZ

Брой пристъпи в седмицата преди включването	VPA		CBZ	
Преди включването	11,3 за 24 седм	1,9/седм	9,6 за 24 седм	1,5/седм
След включването (за 24 седмици)	3,7 за 24 седм	0,6/седм	2,4 за 24 седм	0,1/седм

Продължителността на ефекта. Висок процент на свободни от епилептични пристъпи и на редукция над 50% се задържа и на 48 седмица от лечението (фиг.2).

Фиг.2

ЕФЕКТИВНОСТ НА VPA/CBZ НА 48 СЕДМИЦА



Липсват съществени разлики между сравняваните ПЕС в контрола на ГП и на ПП. По-добър е ефектът при лечението на ГТКП - свободни от пристъпи след 24 седмици лечение са 62,5% от лекуваните с VPA и 58,3% от лекуваните с Cbz . При пациентите с ПП тези % са по-ниски - респективно 52,6 и 50%. Следователно, както VPA, така и Cbz са с по-добра ефективност при ГТКП, от колкото при ПП. При парциалните пристъпи ефективността на двата медикамента е близка - % на респондери е 84,2% при VPA и 91,7% при Cbz (липсва статистическа значимост).

Политерапия (прибавяне на нов ПЕС) между 24 и 48 седмица от лечението се е наложила при 9 (25,7%) в групата на лекуваните с VPA и при 8 (33,3%) от лекуваните с CBZ, ефективна респективно при 4 и при 3 болни.

СТРАНИЧНИ ЯВЛЕНИЯ

При 9 (8,2%) от лекуваните с VPA като медикаменти на първи избор, са наблюдавани странични явления, наложили преминаване към CBZ - сериозни при 2 - при 1 - тромбоцитопения 40000 -70 000, при 1 - двукратно увеличаване на амилазата, с възстановяване и при двамата след преустановяване на лечението, а при останалите - аменорея -3, и по един с тремор, косопад, увеличаване на теглото, увеличаване на черодробните ензими. При 4 от 35 (11,4%) от лекуваните с VPA като медикаменти на втори избор се появяват подобни странични явления : при 2 - увеличаване на теглото над 10%, при 1 - увеличение на черодробните ензими и тремор, при 1 - аменорея.

При 16 (11,6%) от лекуваните с CBZ като медикамент на първи избор се наблюдават странични ефекти от лечението, наложили преустановяването му - при 2 - сериозни /кожен обрив наложил болнично лечение и бързо спиране на медикамента/, а при останалите от страна на нервната система- сънливост, световъртеж, отпадналост и умора, залитане, диплопия. При 7 от 24 лекувани с CBZ (29,1%) като медикамент на втори избор се наблюдават подобни странични действия, (при 5 - сънливост, отпадналост, гадене, залитане, при 1 - диплопия, при 1 - стомашен дискомфорт).

ОБСЪЖДАНЕ

Изследването показва, че като медикамент на I избор при новооткрити епилепсии, невролозите в страната избират малко по-често CBZ в сравнение с VPA - 55,6% към 44,4%, което е свързано с по-високия процент на парциални епилепсии в наблюдавания контингент. При относително невисок % от случаите се налага замяна на монотерапията от първи ред с алтернативна - при 21,8% от болните, които са били на лечение с VPA и при 25,4% от тези които са били на CBZ. Прави впечатление, че резултатите от алтернативната монотерапия, съответно след конверсия на VPA или на CBZ са по-добри от съобщаваните от някои автори (17), с % на неповлияване и необходимост от политерапия твърде нисък и сравним в двете групи. Възможна причина за отличния ефект от монотерапията на втори избор е много висок % на свободни от пристъпи пациенти с неподходящ първи избор на противоепилептично средство или недостигане на ефективни терапевтични дози. Друг фактор е насоченият избор на пациенти с добър комплайънс за алтернативна монотерапия, бавното титриране на дозировката с оглед избягване на странични явления, както и, несъмнено, кратката анамнеза на заболяването. Данните от нашето наблюдение съвпадат с резултатите от сравнителни мултицентрови проучвания, които доказват сравнима и продължителна ефективност на VPA и CBZ монотерапия при новооткрити епилепсии, независимо от типа на пристъпите (11, 12, 15, 18), както и сравнима ефективност на монотерапия на класическите с новите ПЕС (10). Страничните действия на VPA са сравнително редки - най-често причина за преустановяване на лечението или конверсия на друго ПЕС и в нашето изследване, както и в данните на други автори, са повишеното тегло, косопадът и преморът (4, 10, 12, 14, 15, 18). Като предимство на VPA се подчертава по-слабото влияние върху когнитивните процеси (1, 9, 18), въздействието му върху по-широк диапазон от епилептични пристъпи, включително миоклонични и абсанси (7), добра поносимост при възрастни (16). Сериозни странични действия като тромбоцитопения и остър панкреатит, описвани в литературата (3, 5) са казуистика в нашия контингент и изключването на VPA или намаляването на дозата нормализират показателите. При терапия с CBZ по-често са странични явления от страна на ЦНС и кожни алергични реакции (1, 6, 12, 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VPA като монотерапия на II избор е с много добра ефективност както при ГТКП, така и при ПП. Не се различава съществено от ефективността на CBZ и се задържа на добро ниво за продължителен период от време. Честотата на странични действия също е близка в двете групи и рядко налага преустановяване на лечението. Проучването потвърждава схемата за лечение на новооткрити епилепсии с прилагане на политерапия едва след втори неуспешен опит за монотерапия с класическите противоепилептични средства. Изборът за медикамент следва да бъде съобразен с вида на епилептичните пристъпи и ЕЕГ находка, както и с индивидуалните невробиологични и психосоциални характеристики за всеки отделен случай.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лилова П., П. Василиев, Н. Филипова - Оптимално лечение на Ремиджева епилепсия: предимствата на VPA пред CBZ, Българска неврология,2, 2002,4,134-137.
2. Национални Клинични за диагностика и лечение на епилепсиите 2003 - Българска неврология, 1, 2003,1,65-82.
3. Acharya S., Bernel J.B - Hematologic toxicity of sodium valproate. J. Pediatr Hematol. Oncol.,22, 2000, 62-65.
4. Brodie M.J., Dichter M.A. - Established antiepileptic drugs. Seizure, 6, 1997, 159-174.
5. Chapman S.A., Wachaman G. F., Patterson B.D. - Pancreatitis associated with valproic acid: a review of literature. Pharmacotherapy, 21, 2001, 1549-1561.
6.Deim j.C., Penry J.K. - CBZ/VPA monotherapy in 100 patients with partial seizures failing CBZ monotherapy. long-term follow-up. Epilepsia, 29, 1988, 683-691.
7. Feely M. - Drug treatment of epilepsy. BMJ, 318, 1999, 106-111.
8. Gross- Selbeck G. - Therapeutic approaches in children. Munich.med.Wschr.,140, 1998, 18-20.
9. Kalviainen R., Aikia M., Riekkinen - Cognitive adverse effects of antiepileptic drugs. CNS Drugs, 5, 1996, 358-368.
10.Kwan P., Brodie M.J. - Early identification of refractory Epilepsy. N.Engl.J.Med., 342, 2000, 314-319.
11. Marson A.G., Williamson P.R., Clough H et al. - Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. Epilepsia, 43, 2002, 505-513.
12.Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F. - The department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study. A comparison of VPA with CBZ for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. N.Eng.J.Med.,327,1992, 765-771.
13. Perucca E. - Principles of drug treatment. In: Shorvon S., Dodbuss F., Fisch D., Thomas D (eds): The treatment of epilepsy. Blackwell science, Oxford, Chapter 9,1996, 152-138.
14. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of Valproate. CNS Drigs, 16,2002, 10, 695-714.
15. Richens A., Davidson D.L.V., Cartlidge N.E.F. - A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. J.Neurol. Neurosurg., 57, 1994, 682-687.
16. Ried S. - Therapeutic approaches in adults. Munich.med.Wschr.,140, 1998, 21-29.
17. Schmidt D., Richter K. - Alternative single anticonvulsant drug therapy for refractory epilepsy. Ann.neurol.,19, 1986, 85-87.
18. Verity C.M., Hosking G., Easter D.J. - A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. Dev med Child Neurol. 37,1995, 97-108.

Адрес за кореспонденция:
доц. Мария Рашева
Клиника по неврология, МБАЛ „Царица Йоанна"
ул. „Бяло море "8, София

Оригинални статии

ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАРЦИАЛНИТЕ ЕПИЛЕПСИИ С GABAPENTIN - ЕФЕКТИВНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ

М. Рашева, П. Стаменова
Неврологична клиника на МБАЛ "Царица Йоанна"
Катедра по неврология, Медицински университет-София

SUMMARY

LONG TERM TREATMENT WITH GABAPENTIN FOR PARTIAL EPILEPSIES - EFFICACY AND SAFETY

M. Rascheva, P. Stamenova

Object: evaluation of long term efficacy and safety of Gabapentin as add-on therapy or monotherapy in patients with partial epilepsies.

Method: post marketing prospective open-label clinical study.

Patients: 33 patients, 21 male and 12 female, at least 12 years old (mean 31,9 years) with inadequately controlled partial-onset seizures of high frequency, treated with Gbp 30 mg/kg/d. The main outcome mesures were time of exit, retention rate, reduction in seizures frequency, percent of responders and adverse events.

Results: Gbp retention rate on 48 weeks was 51,5%. More than a half of the patients experienced at least 50% reduction in the frequency of the partial-onset seizures and 30% were seizure-free. Efficacy was higher in patients with complex partial seizures than in simple partial seizures, in old patients than in children, in newly diagnosed cases than in cases with long lasting history of epilepsy, in Gbp monotherapy treated patients than in polytherapy treated ones. Successful conversion on Gbp monotherapy was observed in 30% out of the patients. Adverse events were rare, predominantly mild and only in 2 patients a reason for drop-out of the study.

Conclusion: Our results provide further evidence regarding the long term efficacy and safety of Gabapentin as add-on therapy or as a monotherapy in partial onset seizures, in newly diagnosed patients as well as in those with refractory long lasting partial epilepsy.

Key Words: epilepsy, partial seizures, treatment, Gabapentin, efficacy, safety

РЕЗЮМЕ

Цел: оценка на ефективността и безопасността от продължително лечение с Gabapentin като добавъчна терапия и като монотерапия при пациенти с парциални епилепсии.

Дизайн: постмаркетингово, отворено, проспективно клинично проучване. Пациенти:Проследени са в продължение на 48 седмици с 5 периодични визити 33 болни с епилепсия с парциални припадъци, 21 мъже и 12 жени, от 12 до 60 г., на ср.възраст 31,9 г. с висока средна честота на епилептичните припадъци - ср.20,8/месечно, лекувани с Gabapentin в дози 30 мг/кг/дневно.

Показатели за оценка са % на изтеглилите последната визита, % на отговарящи на терапията (над 50% разреждане на припадъците), % на свободни от припадъци пациенти, среден брой припадъци/месечно, % на излезли от проучването поради странични явления, липса на ефект или влошаване.

Резултати: последната визита са осъществили 51,5% от пациентите, повече от половината отговарят на терапията, а свободни от епилептични припадъци са 30%. Ефективността е по-висока при случаите с парциални комплексни припадъци, в сравнение с тези с парциални прости припадъци, при пациенти в зряла възраст в сравнение с тези в детска възраст, при новооткрити, в сравнение със дългогодишни рефрактерни епилепсии, при монотерапия, в сравнение с политерапия, при умерени дози, в сравнение с високи дози. Към успешна монотерапия са преминали 30% от случаите. Страничните явления са редки, леки и само при 2 случаи са причина за преустановяване на лечението.

Заключение: Продължителната терапия с Gabapentin е с висока ефективност и много добра поносимост като добавъчна терапия и като монотерапия, както при новооткрити епилепсии, така и при рефрактерни епилепсии с голяма продължителност на заболяването.

Ключови думи: епилепсия, парциални припадъци, лечение, Gabapentin, ефективност, поносимост.

Голяма част от пациентите с парциални епилептични припадъци са неадекватно контролирани с конвенционалните противоепилептични средства (ПЕС) или са със значителни странични действия поради често прилаганата при тях политерапия.

Gabapentin (Gbp) е ново ПЕС, одобрено у нас през октомври 2000 г. като добавъчна терапия за лечение на парциални епилептични припадъци със или без вторична генерализация.

Gbp е 1-аминометил циклохексан ацетатна киселина, структурен аналог на GABA, който преминава през хемато-енцефалната бариера, като се фиксира в зони богати на глутаматни синапси и възпроизвежда ефекта на GABA върху мозъчните структури (Mc Lean M.J., 1996, Satzinger G., 1994).

Предимствата на Gbp като ПЕС, установени във фармакокинетични изследвания (10) и в двойно слепи, плацебо контролирани, мултицентрови клинични проучвания (1, 2, 6, 9, 15, 16) са следните:

- не се свързва с плазмените протеини;
- показва линейна връзка между доза и плазмена концентрация;
- не метаболизира в черния дроб и се определя чрез урината в непроменена форма;
- не въздейства върху чернодробните ензими, участващи в метаболизма на много медикаменти;
- не взаимодейства с други медикаменти - не променя плазмените им концентрации, както и те от своя страна не оказват влияние върху фармакокинетиката на Gbp, т.е. не се налага мониториране на серумни нива (10, 13);
- ниска токсичност и добра толерантност с възможност за бърза титрация без значими странични действия, което осигурява добър комплайънс (1, 3, 6, 7, 9).

Целта на проучването е оценка на ефективността и безопасността от продължително лечение с Gbp като добавъчна терапия или като монотерапия при епилепсия с парциални припадъци със или без вторична генерализация.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

На таблица 1 са представени пациентите и клиничната характеристика на заболяването.

ДИЗАЙН

Касае се за посткомаркетингово, отворено, проспективно проучване на ефекта от лечението с Gbp като добавъчна терапия или като монотерапия (при постепенно изтегляне на първото ПЕС) при пациенти с парциални епилептични припадъци (ПП) със или без вторична генерализация.

КРИТЕРИИ ЗА ВКЛЮЧВАНЕ

- минимум 2 ПП/мес. в последните 3 мес., минимум 4 месеца от началото на заболяването;
- максимум 2 ПЕС със стабилен дозов режим поне 2 месеца;
- възраст над 12 г.;
- информирано съгласие за лечението.

ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

- прогресивна енцефалопатия или прогресивно мозъчно, психично или системно заболяване;

Таблица 1. Клинични кохинезии

Характеристика на пациентите	N=33
Пол:	
Мъже	21
Жени	12
Възраст: Деца - от 12 до 18 г.	9
Възрастни - от 18 до 68 г.	24
Средна възраст 31,9 г.	
Продължителност на заболяването - ср. 5,8 г.	
Новодиагностицирани - от 4 до 6 месеца ср. 5,4 мес.	9
Стари, рефрактерни - 7 год. до 20 г. ср.7,1 г.	24
Честота на епилептичните припадъци -ср. 20,8/мес. (2-210/мес.)	
При новодиагностицираните ср. 13,4/мес. (2-35/мес.)	9
При рефрактерните болни ср. 28,0/мес. (2-210/мес.)	24
Вид припадъци	
Парциални прости (ПП)	21
Парциални комплексни (ПКП)	12
С вторична генерализация	26
Фебрилни припадъци в анамнезата, включително и сериозни	23
Неустановени	10

- наличие на алкохолна или наркотична зависимост;
- психогенни припадъци в анамнезата;
- Изследвания: соматичен и неврологичен статус, ЕЕГ, КАТ и ЯМТ на мозъка, кръвна картина, чернодробни ензими, урея и креатинин, серумни нива на класическите ПЕС при необходимост.

КРИТЕРИИ ЗА ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

- Влошаване (зачестяване на припадъците, епилептичен статус или кластери от припадъци, вторична генерализация, ако преди е липсвала, поява на нов вид припадъци) или липса на ефект;
- значими странични действия;
- липса на комплайънс;
- отказ от лечението по административни причини.

ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ОЦЕНКА

- Време за излизане от проучването поради неадекватен контрол или странични действия - след визита 1 (4 седмици), след визита 2 (12 седмици), след 3 (24 седмици) и след визита 4 (48 седмици);
- % случаи изпаднали в последната визита;
- брой (%) респондери (случаи с разреждане на припадъците над 50%), % случаи с разреждане над 75% и 100% (свободни от припадъци);
- среден брой припадъци/месечно за периода между визитите;
- броя (%) на случаите излезли от проучването поради странични явления, поради липса на ефект или влошаване.

ДОЗА

- средна - 30 мг/кг/ден;
- максимална дневна - 2400 мг;
- начална - 300 мг с ежедневно покачване с 300 мг., прикратен прием.

Прилаганите в момента на включването на Gbp ПЕС са посочени в таб.2.

Като добавъчна терапия Gbp се прилага при 23 (при 19 от дългогодишните, рефрактерни епилепсии и при 4 от новооткритите епилепсии), като към монотерапия се премина при 10 (при 5 от новооткритите и при 5 от тези с дългогодишна рефрактерна епилепсия). Изтеглянето на първия медикамент започваше след достигане доза 900 мг (по схемата на Ojemann и съавт., 1992). Нача-

ло на проучването - 19.04.2002 г., край на проучването - 30 юни 2003.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Лекуваните с Gbp пациенти в нашето проучване формират неоднородна популация, с преобладаване на

Таблица 2. Провеждана терапия до включването на Gbp

Основни ПЕС преди включването на Gbp	Брой пациенти
Монотерапия	18
Политерапия с 2 ПЕС	15
Clonazepam	8
Carbamazepine	8
Valproate	8
Phenobarbital	5
Lamotrigine	2
Topiramate	2
Phenytoin	2
Oxcarbazepine	2
Tiagabine	1

тежките случаи, с по-голяма продължителност на заболяването, с голяма честота и резистентност на ПП на противоепилептична терапия, в 78,8% с вторична генерализация на ПП. Въпреки това, ефектът от лечението е много добър - процентът на изпълнилите и последната визита от проучването след 48 седмици е 51,5% (Фиг. 1). Ако се изключат отпадналите поради административни причини, продължаващите терапията над 1 г. са 58,6%. Тези резултати са близки до съобщените от Brodie и съавт., 2002 (4) и Chadwick и съавт., 1998 (5) в двойно-слепи мултицентрови проучвания върху ефекта на Gbp при монотерапия на новодиагностицирани парциални епилепсии за 24 седмици, като са сравними с резултатите на лекуваните с Carbamazepine и Lamotrigine.

Важен показател за ефективността на лечението с времето на излизане от проучването поради влошаване,

Фиг.1. Продължителност на лечението на оставащите на лечение с Gbp



липса на ефект или странични явления (Табл.3). След първата визита са отпаднали 5 (3 поради зачестяване на пристъпите и 2 поради странични явления), след втората визита са отпаднали 4, а след третата - 3 (поради недостатъчен ефект).

От клиничната практика и литературата е известно, че при 60% от случаите с новооткрити епилепсии може да се очаква дълговременна ремисия (поне за 6 месеца), поради което ПЕС се приема за ефективно, ако в проучването остават над 70% от влезлите в него (5). От 9 новооткрити епилепсии, включени в лечението с Gbp, само 1 пациент е излязъл от проучването поради

Таблица 3. Разпределение на пациентите в края на проучването

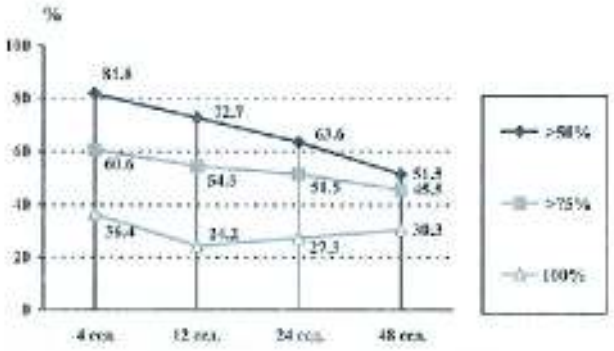
Брой на пациентите, продължили лечението N=17 (51,5%)	Отпаднали от проучването Брой N=16 (48,5%)
Монотерапия с Gbp 9 от 10 (90%)	Поради зачестяване на пристъпите 3 (9,1%)
Добавъчна терапия с Gbp 8 от 23 (34,8%)	Поради нежеланост ефект 7 (21,2%)
	Поради странични явления 2 (6,1%)
	Поради ограничителна терапия 4 (12,1%)

липса на адекватен контрол на пристъпите.

Процентът на пациентите, отговарящи на лечението (над 50% разреждане на пристъпите) също е висок и се запазва продължително (Фиг.2.), като свободни от пристъпи остават близо 1/3 от пациентите.

Мултицентрови проучвания за ефективност на добавъчната терапията с Gbp при рефрактерни парциални епилепсии показват,че на лечението отговарят между

Фиг. 2. Динамика на ефективността на лечението с Gbp



17 и 50% (1, 9, 11, 15, 16), като в повечето от случаите ефектът е отчетен на 24 седмица. Нашите данни са най-близки до съобщените от Morrell, 1999 (11), за свободни от пристъпи 33,4% от случаите в 16-седмично мултицентрово проучване.

Средната честота на пристъпите при продължаващите лечението с Gbp намалява прогресивно, по-бързо в първите месеци - таблица 4.

Успехът на лечението зависи от редица фактори. Значение има вида на епилептичните пристъпи - процентът на повлияване е значително по-висок при ПКП

Таблица 4. Средна честота на пристъпите (месечно)

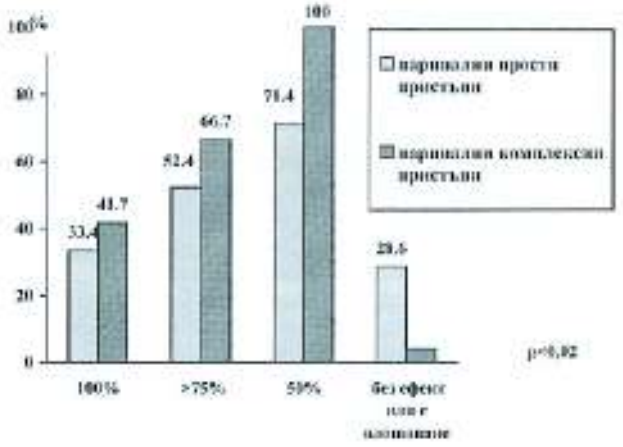
	Преди лечение лечение 0 Визита n=33	След 4 седмици лечение I Визита n=28	След 12 седмици лечение II Визита n=24	след 24 седмици лечение III Визита n=21	След 48 седмици лечение IV Визита n=17
Средна честота	20,8	10,1	7,1	5,8	2,4
SD	18,6	8,2	5,1	3,7	2,1

(фиг.3), като разликите се задържат до края на изследването. Отпадналите при последната визита от случаите с ПКП са по-малко (4 от 12 - 33,3%) в сравнение с отпадналите от случаите с ППП (12 от 21 - 57,1%), свободни от пристъпи от случаите с ПКП остават 41,7%,

и само 23,8% от тези с ППП.

Anhut и сътр.,1994 в двойно-сляпо контролирано проучване на Gbp като добавъчна терапия, установяват по-добра ефективност от лечението при ПКП (1), а

Фиг. 3. Ефект от лечението според вида на приятъпите (след 4 сед.), n=33

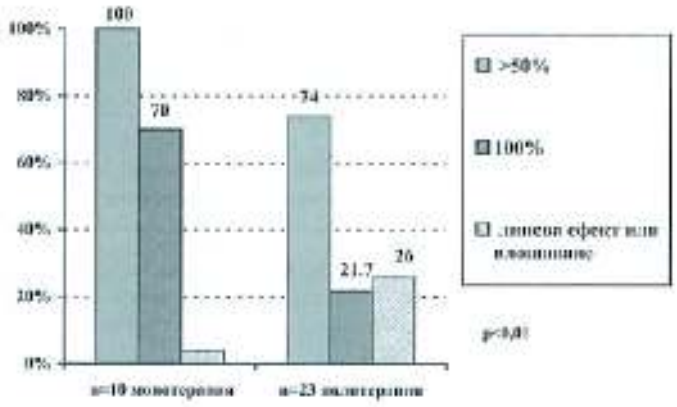


Appelton и сътр.,1999 при деца съобщават за същата закономерност (2). Ojemann и сътр.,1992, намират близки проценти на повлияване при ППП и ПКП (12), а според американското проучване от 1993 (16), по-значително е намаляването на честотата на ППП.

Сравнението на ефекта на монотерапия с Gbp с този при добавъчна терапия с Gbp показва значими разлики с предимство на монотерапията - Фиг. 4., по причината най-вероятно е насочения подбор на пациенти за монотерапия с по-кратка анамнеза, по-редки приятъпи, лекувани с един предшестващ медикамент, който бавно се изтегля след достигане на терапевтична доза на Gbp. При 9 от 10 пациенти с монотерапия, ефектът се задържа до 48 седмица, като при 7 е 100%, а при 2 - над 75%. Само един е напуснал изследването след 4 месец по административни причини.

В литературата се съобщава за успешно преминаване към монотерапия с Gbp при 2 до 26% от случаите с резистентни парциални епилепсии (2,10,12), като ефектът е продължителен и лечението не се преустановява по-често от това с карбамазепин (12). При нас този процент е по-висок, т.к. в контингента са включени освен с дългогодишна анамнеза, неадекватно контролирани

Фиг. 4. Ефект от лечението при монотерапия и политерапия с Gbp (4 седм. лечение)

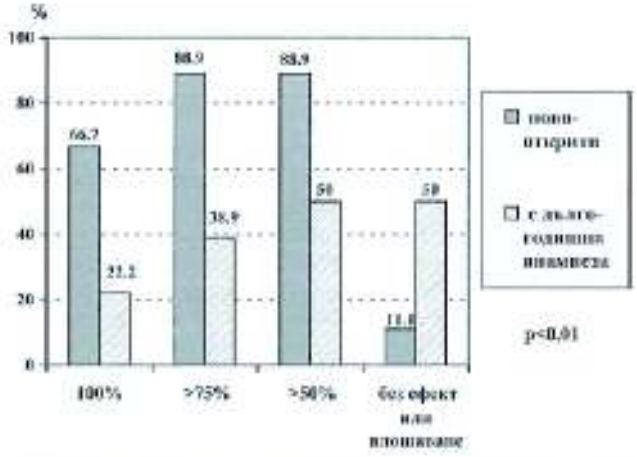


епилепсии така и новооткрити епилепсии.

Важен критерий за терапевтичния успех е давността на епилепсията и нейната тежест - Фиг.5. При новооткритите епилепсии процентът на отговарящите на терапията с Gbp е значимо по-висок от този при дългогодишните, с чести, резистентни на лечението ПП. Въпреки това е необходимо да се подчертае, че 4 от пациентите с резистентни ПКП при добавъчната терапия с Gbp остават свободни от пристъпи на 48 месец от лечението.

При наблюдаваните от нас пациенти процентът на отговарящите на терапията при децата е по-висък, отколкото при възрастните (фиг.6) и те по-често отпадат от изследването - респективно 5/9 към 11/24. При

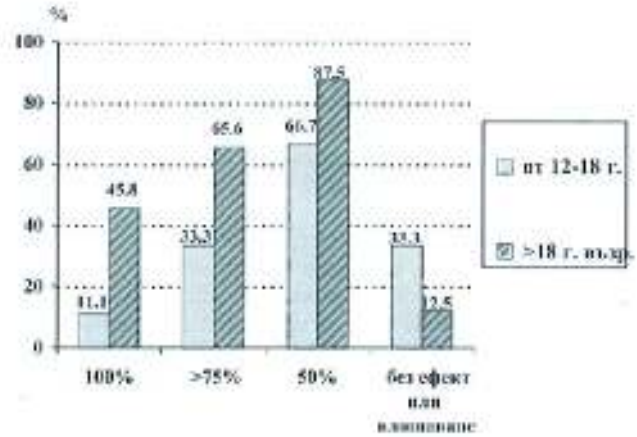
Фиг. 5. Клиничен ефект според давността на епилепсията след 48 седмици лечение (n=27*)



8 от децата, обаче, се касае за тежка епилепсия, с чести пристъпи, с продължителна неефективна политерапия над 2 г. Въпреки това от 4 деца, продължаващи лечението след 48 седмица, 2 се с 100% ефективност, едно - над 75% и едно- над 50%. Khurana и съавт.,1996 при деца с рефрактерни ПП на 6 месец установяват 34,4% отговарящи на терапията, като със 100% контрол са 6% (8). Според някои автори (10), успехът от терапията е по-слаб при възрастни.

Оптимални дози (добър ефект, малко странични явления) според нашите резултати са средните дози - между 1500-2000 мг - фиг.7. Следва да се отбележи, обаче, че в групата достигнали 2400 мг са по-тежките слу-

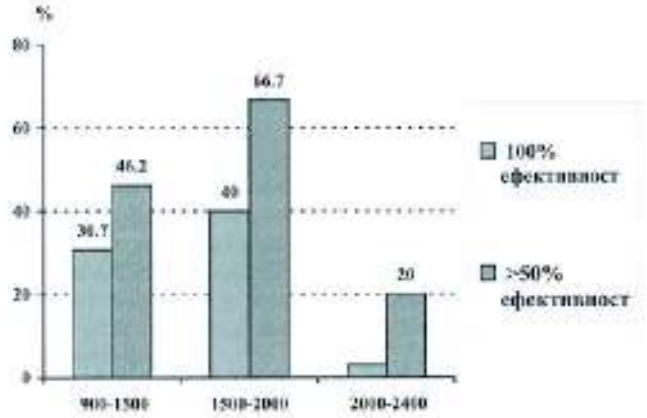
Фиг. 6. Ефект от лечението според възрастта 4 седм. след началото на лечението (n=33)



чаи, с по-чести пристъпи и по-голяма продължителност на заболяването. Според Morrell и съавт., 1999 (11), ефектът от лечението с Gbp е дозозависим и нараства до 54,2% при 2400 мг. Други автори (1,10,15,16) установяват предимство на дози 1200-1800 мг/дневно. Chadwick и съавт.,1998 в двойно-сляпо проучване на Gbp монотерапия при новодиагностицирани парциални епилепсии установява по-висок % на отговарящи на терапията при по-ниски дози, включително и при 900 мг (5).

Странични действия от Gbp наблюдавахме само при 9 от пациентите (27,3%), главно в първите дни на лечението. Най-често бяха: сънливост, световъртеж и астения, причина за преустановяване на лечението само

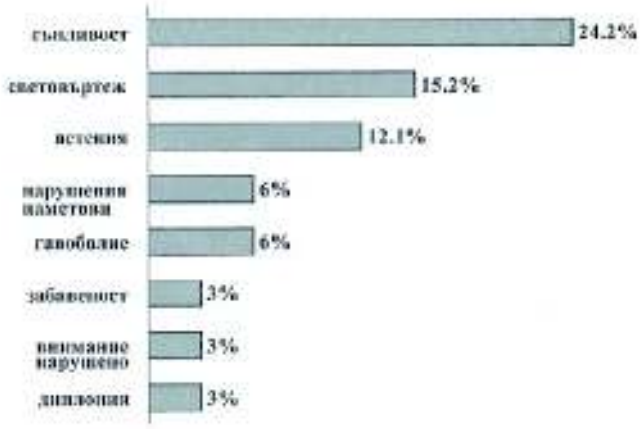
Фиг.7. Ефективност според приложената доза Gbp (48 сед. лечение)



при 2 (6%)- при един поради комбинирани световъртеж и паметови нарушения, при другия - световъртеж, астения и главоболие - Фиг.8. Честотата и характеристиката на страничните явления е близка до посочената в литературата(2, 5, 8, 9, 11, 13). Те са преходни и леки и позволяват бързо титриране на медикамента (1, 3, 6, 7, 15).

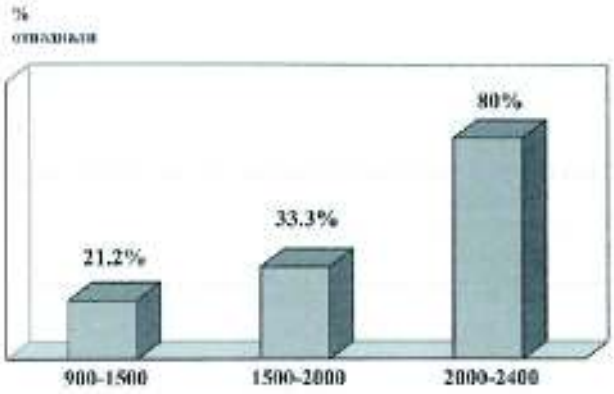
Важни показатели, зависещи от дозата, са процентът на отпадане - Фиг. 9 и процентът на странични явления - Фиг. 10, които доказват предимството на уме-

Фиг.8. Странични действия от лечението с Gbp (n=33)

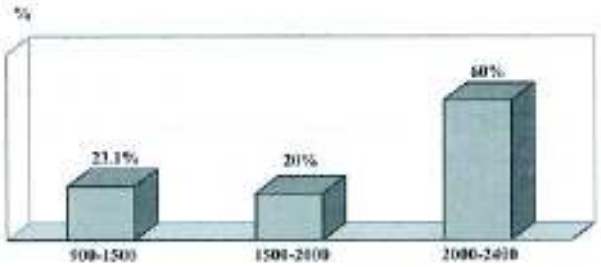


реняване дози, особено като се вземе предвид и по-високият процент на клинична ефективност при тях. Процентът на отпадане наблюдаван от нас е близък до посоче-

Фиг. 9. Отпадане от лечението според дозата на Gbp (48 седмици)



Фиг. 10. Странични явления според дозата Gbp



ния в литературата (2, 5,11,13).

ИЗВОДИ

1. Продължителното лечение с Gbp е с висока ефективност:
   - над 1г. лечението продължават над 50% от пациентите;
   - свободни от пристъпи са 30%, а от новооткритите - над 60%.
2. Ефективността е по-висока:
   - при случаите с ПКП в сравнение с ПИП;
   - в зряла възраст, в сравнение с детска възраст;
   - при новооткрити в сравнение с дългогодишни епилепсии;
   - при умерени дози (1500 -2000 мг/ден) в сравнение с високи дози.
3. Към успешна и продължителна монотерапия причисляваме 30,3%.
4. Терапията с Gbp е безопасна - страничните действия са редки, и отзвучават бързо:
   - само при 2 случаи са причина за преустановяване на лечението;
   - при умерени дози страничните явления са по-редки и
   - % на отпадане от лечение е по-нисък.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anlar, Ö.,Aslaman, P., Poyraz, T.İ., Saatmaz, W., Saunders, M., Schmidt, B. Gabapentin as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind placebo - controlled study. Epilepsia, 35, 1994, 795-801.
2. Appleton, R., Fichtner, K., La Mercerie, L., Alexander, J., Helsall, G., Murray, G., Garofalo, E. and Gbp mediuvox study group. Gabapentin add-on therapy in children with refractory partial seizures. A 12-week multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia, 40, 1999, 1147-1154.
3. Bergey, G.K., Morris, H.H., Rosenfeld, W., Bluzat, W.T., Perachio, P.E., Morrell, M.J., Lejderman, D.B.,Crockat, J.G., La Mercerie, L., Garofalo, E., Pierce, M., and the US Gabapentin study group 88/89. Gabapentin monotherapy. An 8 day double-blind , dose-controlled, multicenter study in hospitalized patients with refractory complex partial secondarily generalized seizures. Neurology, 49,

1997; 739-745;
4. Brodie, M.J., Chadwick, D.W., Anhut, H. et all for the Gabapentin study group 945-232.Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Epilepsia; 43, 2002; 993-1000.
5. Chadwick, D.W., Anhut, H., Pharm, D., Greiner, M.J., Alexander, J., Murray, G.H., Gamfrin, E.A., Pierse, M.W., and the International Gabapentin monotherapy study group 945-77. A double-blind trial of Gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. Neurology, 51, 1998, 1282-1288.
6. Cramer, J.A., Fisher, R., Ben-Menachem, E., Treid, J.,Mattson, R.H. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. Epilepsia ,40, 1999, 590-600.
7. Fisher, R.S., Sachdeo, R.C., Pellok, J., Pennicki, P.E.,Magnus, L., Bernstein, P. Renal excretion of Gabapentin. A randomised, controlled trial. Neurology, 56, 2001, 743-744.
8. Khuzana, D.S., Rivello, J., Holmes, S., Holmes, G., Anderson, J., Millard, M.A. Efficacy of Gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. J.Pediatr.,128, 1996, 829-833.
9. Liedenrun, D.B. Gabapentin as add-on therapy for refractory partial epilepsy: results of five placebo controlled trials. Epilepsia ,35, 1994,suppl.5, 574-576.
10. Mulvan, M.J. Gabapentin. In: The treatment of epilepsy: Principles and practice,2-nd ed. Elaine Wyllie, Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, 884-898.
11. Morrell, M.J. Dosing to efficacy with gabapentin: the STEPS trial. Epilepsia, 40, 1999,suppl. 6,22-26.
12. Ojemar, L.M., Wilcosky, A.J., Temkin, N.R., Chandler, T., Ricker , R.A., Wallace, J. Long term treatment with Gabapentin for partial epilepsy. Epilepsy Res.,13, 1992,159-165.
13. Radulovic, L.L., Wilder, B.J., Leppick, I.E., Bockbender, H.N., Trung Chang, Pospar, G.L., Sackman, A.J.,Hamrin, R.M., Fichman, G.R. Lack of interaction of Gabapentin with Carbamazepine and Valproate. Epilepsy, 35, 1994, 155-161.
14. Satzinger, G. Antiepileptics from gamma-amino-butyric acid. Drug Res, 44, 1994, 261-266.
15. UK Gabapentin study group. Gabapentin in partial epilepsy. Lancet, 335, 1990, 1114-1117.
16. US Gabapentin study group n 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double blind, placebo-controlled, parallel group study. Neurology; 43, 1993, 2292-2298.

Адрес за кореспонденция:
Доц. Мария Ревнева
Клиника по неврология, МБАЛ „Царица Йоанна"
ул. „Бяло море" 8, София

Оригинални статии

ВЪРХУ ТОПИЧНАТА СТОЙНОСТ И ПАТОГЕНЕЗАТА НА ВЕРТИКАЛНИЯ ПРИДОБИТ МАХАЛООБРАЗЕН НИСТАГЪМ С ПРИНОС НА ТРИ СЛУЧАЯ (ВЕРТИКАЛЕН ПРИДОБИТ МАХАЛООБРАЗЕН НИСТАГЪМ)

Р. Икономов, И. Петров, К. Цаловска, К. Костов
Неврологична клиника, Медицински институт на МВР, София

SUMMARY

ABOUT LOCALIZING VALUE AND PATHOGENESIS OF THE VERTICAL ACQUIRED PENDULAR NYSTAGMUS BASED ON THREE CASES

R. Ikonomov, I. Petrov, K. Tzalovski, K. Kostov

The pendular nystagmus is an involuntary sinusoidal oscillation of the eyes, which has not a quick phase. It can be congenital or acquired. The acquired pendular nystagmus (APN) is caused by different diseases of the central nervous system and above all due to disruptions of the central myelin. Three patients with vertical APN with different diseases (brainstem infarct, brainstem encephalitis and brainstem haemorrhage), but with similar topic of lesions, are presented. For registration of the nystagmus we used AC-electrooculography (EOG). With the patients was registered spontaneous nystagmus with the following characteristics: vertical, conjugate APN in all the three patients with average frequency 3,1 Hz and an average amplitude 7°. There are two basic theories about the ethiology and pathogenesis of the APN. According to the first one this nystagmus form is due to primary demyelination of the optical nerves leading to a delay in visual feedback. More of the authors, however, support the other theory according to which APN is due to abnormalities of internal brainstem circuits, such as the connections between brainstem nuclei and cerebellum. The observed by us patients allow us to accede that the lesions of the optical nerves is less important for the appearance of APN, as the three patients were without clinical and instrumental data for involvement of the visual pathways. From another aspect in all the three were established brainstem lesions. The similar localization of the lesions suggests towards a connection between the vertical APN and this localization. The lesions observed in the patients were in midbrain, mainly tegmental, paramedian, ventro-lateral from the oculomotor nucleus, in the area of the red nucleus. The clinical cases presented with patients with vertical APN show the importance of the untypical nystagmus forms, connected with lesions of different parts of the brainstem.

Key words: nystagmus, electrooculography, brainstem lesions

РЕЗЮМЕ

Махалообразният нистагъм представлява неволеви синусоидални осцилации на очите без оформена бърза нистагмена фаза. Съществуват вродени и придобити форми, като придобитите се причисляват от различни заболявания на централната нервна система. Посоката на нистагъма може да бъде хоризонтална и вертикална, като вертикалните форми са сравнително редки, а механизмът и топичното им значение не са добре изяснени. Представени са 3 болни с вертикален махалообразен нистагъм с различни заболявания (ствомов инфаркт, ствомов енцефалит и ствомова хеморагия), но със сходна локализация на лезиите. За регистрация на очните движения е използвана електроокулография (ЕОГ). Характеристиката на наблюдавания нистагъм при болните е следната: вертикален асоциран махалообразен нистагъм със средна честота 3,1 Hz и средна амплитуда 7°. Обсъждат се двете основни теории за произхода на махалообразния нистагъм - първична демиелинизация на зрителния нерв и засягане на вътрестволови невронални кръгове. Липсата на клинични и инструментални данни за засягане на зрителните нерви при нашите болни и наличието на ствомови лезии при тях ни накара да подкрепим втората теория. Сходната локализация на лезиите при пациентите - в средния мозък, парамедиално, вентро-латерално от ядрото на n. окуломоторius, в областта на червеното ядро. Представените клинични случаи с вертикален АНН показват значението на нетипичните форми нистагъм, свързани с лезии на различни части на мозъчния ствол.

Ключови думи: нистагъм, електроокулография, ствомови лезии

та на n. ruber, насочват към връзка между тази локализация и вертикалните форми на махалообразния нистагъм. Представените клинични случаи показват важността на нетипичните нистагмени форми, свързани с увреди на различни части на мозъчния ствол.

Ключови думи: нистагъм, електроокулография, мозъчностъблови лезии.

Махалообразният нистагъм представлява неволеви синусоидални осцилации на очите. При него за разлика от обикновения (jerk) нистагъм няма бърза фаза (4,8). Той може да бъде вроден или придобит. Придобитият махалообразен нистагъм (ПМН) се дължи на различни заболявания на централната нервна система и преди всичко на увреждания на миелина (5,8). Неговите характеристики обикновено позволяват клинично да бъде разграничен от вродения, който обикновено е хоризонтален, бинокулярен, асоциран и се променя в обикновен нистагъм при поглед встрани. За разлика от него ПМН може да бъде монокулярен или бинокулярен, асоциран или дисоциран, хоризонтален, вертикален или торзионен и не зависи от посоката на погледа (4). Въпреки не малката му честота мястото на лезиите при ПМН не са напълно изяснени (2). Това се отнася особено за вертикалните му форми, които се наблюдават по-рядко. Ние наблюдавахме 3 болни с вертикален ПМН с различни заболявания, но със сходна топика на лезиите, което ни дава основание за изводи относно локализационната стойност на тази нистагмена форма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Наблюдавахме 3 болни на възраст между 42 и 72 г. с различни заболявания (мозъчен инфаркт, стволов спинфалит и мозъчен кръвоизлив), които имаха вертикален ПМН (табл. 1). Двама от тях имаха вертикална погледна пареза нагоре, а третия - хоризонтална погледна пареза наляво и надясно. За визуализиране на лезиите бяха направени необходимите допълнителни изследвания - КТ и/или МРТ (фиг. 1). И тримата имаха стволови лезии, ангажиращи основно медиалните части на мезенцефалона. Болните нямаха клинични и инструментални данни (бкл. зрителни евокирани потенциали) за засягане на зрителните пътища.

За регистрация на наличния нистагъм използвахме електроокулографския метод (ЕОГ). Записът беше направен на електронистагмограф Tonies с променливотоков усилвател (АС) и време-константа 2 s, с последваща

Табл. 1: Изследвани болни

№	възраст	пол	диагноза	време от появата на неврологичния симптом
1	72 г.	М	Мозъчен инфаркт	Хоризонтална погледна парза
2	42 г.	Ж	Стволов спинфалит	Вертикална погледна пареза нагоре
3	58 г.	М	Мозъчен кръвоизлив	Вертикална погледна пареза нагоре

компютърна обработка на данните. Движенията на очите бяха регистрирани при прав поглед и при отклонение на погледа на 40° надясно, наляво, нагоре и надолу, при фиксиран поглед и при елиминирана фиксация. При болните бяха изследвани освен това сакадичните движения (светлинен стимул през 1 s на 20° в четирите посоки) и плавното проследяване (синусоидален лазерен стимул с честота 0,3 Hz).

РЕЗУЛТАТИ

При болните беше регистриран спонтанен нистагъм със следните характеристики: вертикален, асоциран ПМН при тримата болни, трета степен при двама от тях (с най-голяма амплитуда при поглед нагоре), първа степен при третия, със средна честота 3,1 Hz и средна амплитуда 7° (фиг. 2). Елиминирането на фиксацията доведе до изчезване на нистагъма при двама от болните и подтискане при третия (табл. 2).

Табл. 2: Характеристики на ПМН при изследваните болни

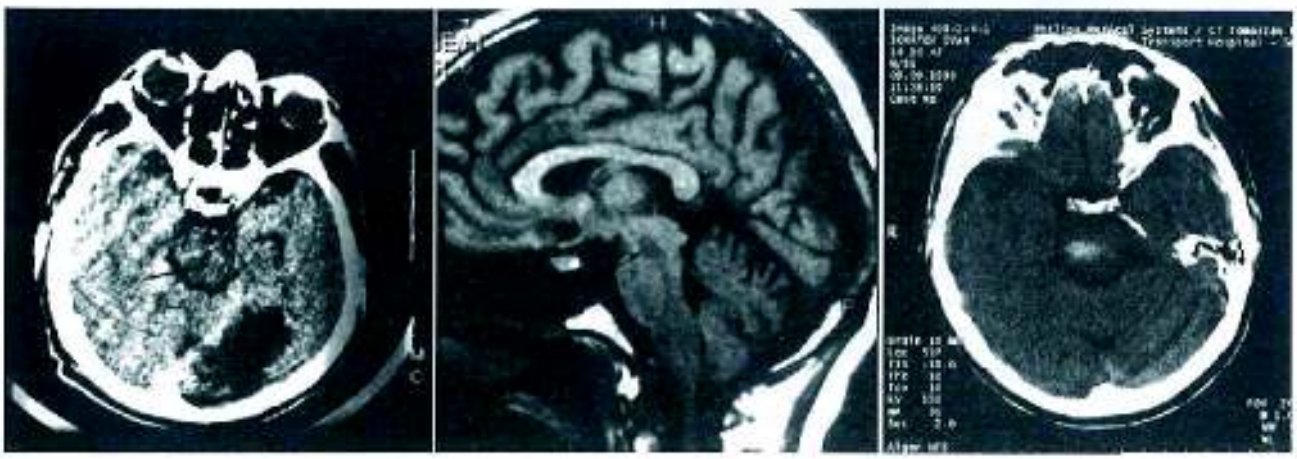
№	посока	асоциираност	степен	честота	амплитуда
1	Вертикален	Асоцииран	III степен	2,5 Hz	12°
2	Вертикален	Асоцииран	III степен	2,6 Hz	7°
3	Вертикален	Асоцииран	I степен	4,3 Hz	2°

Сакадичните движения бяха нарушени и при тримата болни, като се наблюдаваше намалена сакадична скорост без дисметрия. Скоростта бе намалена най-вече при движение нагоре (средна сакадична скорост нагоре 142°/s при средно за другите посоки 234°/s), с повишена вертикална асиметрия (средно 33,9%). Плавно проследяващите движения също бяха нарушени при тримата болни, като най-силно страдаше вертикалното гореполучно проследяване. При двама от болните то беше с намалена амплитуда и изразена сакадираност, а третия - силно нарушено (Табл. 3).

ОБСЪЖДАНЕ

Несъмнено и тримата наблюдавани от нас болни имаха спонтанен нистагъм, имащ характеристиките на

Фиг. 1 Локализация на лезиите при болните (КТ образи при първия и третия болен и МРТ образ при втория)



Фиг. 2: Електроокулографски запис на вертикалния ПМН при трите болни (погледен тест, вертикален канал, фиксиран поглед 30° нагоре)

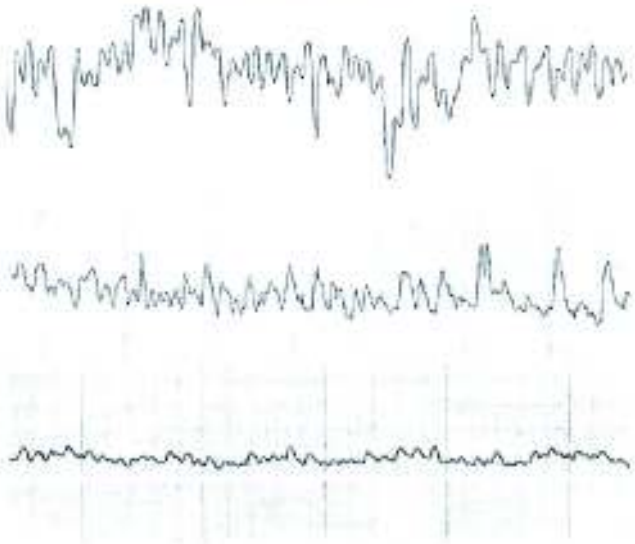


Табл. 3 Сакадични и плавнопроследяващи движения при болните

№	Сакадична скорост (°/s)				Плавно проследяване	
	вдясно	наляво	нагоре	надолу	хоризонтално	вертикално
1	266	257	144	229	силно нарушено	силно нарушено
2	313	227	56	219	дисоциирано	сакадично, с типични интрузии
3	162	166	236	337	нормализирано	сакадично, с типични интрузии

ПМН - придобит нистагъм със синусоидален характер, без бърза фаза. Тази нистагмена форма винаги е предизвиквала голям интерес сред изследователите, като са обсъждани етиологията, патогенетичните механизми и локализационната й стойност. Общоприето е мнението, че ПМН се дължи на различни патологични процеси, засягащи предимно миелина в централната нервна система (5,8). Поради това неговата честота е най-голяма при демиелинизиращите заболявания - множествена склероза и левкоэнцефалитите. Той може да се наблюдава обаче и при други заболявания, ангажиращи мозъчния ствол - съдови, тумори, дегенеративни, дистрофични, токсични (4,5,6,7,8,11). Друга важна причина за ПМН е нарушението или загубата на зрението вследствие на заболявания на зрителните пътища, особено в по-ранна възраст (2,8).

Характеристиките на ПМН са твърде разнообразни - хоризонтален, вертикален, торзионен или комбиниран, асоцииран или дисоциран, с различна честота и амплитуда (4,8). L. I. Lopez и съавт. (9,10) описват 27 болни с ПМН с различна посока (4 с хоризонтален, 5 с торзионен, 3 с вертикален и 8 с комбиниран) и асоциираност (15 с асоцииран, 12 с дисоциирал нистагъм). Според повечето автори честотата на ПМН е между 2 и 7 Hz, средно около 3,5 Hz, а амплитудата - от 2 до 5° (4,5,7,9,10). Нашите резултати потвърждават тези граници по отношение честотата (средна честота 3,1 Hz), но амплитудата е по-голяма (средно 7°). Вертикалната посока на ПМН, която ние наблюдавахме, е сравнително по-рядка от другите форми (1,9,10). Прави впечатление обаче, че докато при множествена склероза преобладават хоризонталните форми, при другите етиологични фактори (особено съдови и невроинфекции) вертикалните форми са по-чести (4,6), което се потвърждава от заболяванията на нашите болни (двама с мозъчно-съдова болест и един с невроинфекция). ПМН може да бъде съчетан с маятнообразни движения в други части на тялото, обикновено със същата честота - меко небце, лицева мускулатура, език, диафрагма, крайници, като това състояние е познато като окуларен миоклонус (3,8).

Въпросите за патогенезата и локализационната стойност на ПМН, включително вертикалните му форми, не са напълно изяснени. Съществуват две основни теории за неговото възникване (1,7,8). Според първата тази нистагмена форма възниква при първична демиелинизация на зрителните нерви, водеща до закъснение на визуалната обратна връзка (1,2,5). В подкрепа на тази теория J. J. S. Barton и съавт. (2) съобщават за 37 болни с ПМН, всички с множествена склероза и със засягане на зрителните нерви. Само 7 от тях са имали лезии на мозъчния ствол при МРТ. Освен това болните със симетрично засягане на зрителните нерви са били с асоцииран нистагъм, а тези с несиметрично - с дисоциран, като винаги от страната с по-тежкото засягане е регистриран по-изразен нистагъм. Повечето автори обаче поддържат другата теория, според която ПМН се дължи на нарушени вътрестволови кръвоносни пътища и връзки между ствола и малкия мозък (1,7,8). L. Averbuch-Heller и съавт. (1) установяват, че изкуственото електронно предизвикано закъснение на визуалната обратна връзка води до бавни синусоидални осцилации с честота до 1 Hz и при здрави, и при болни с ПМН, без да повлиява наличния нистагъм при последните. Освен това нистагъмът обикновено не се променя при пълна тъмнина, когато зрителния сигнал няма значение върху очните движения (8). По отношение на локализацията на лезиите преобладава становището, че са засегнати общирни области от мозъчния ствол: мезенцефално около nucleus ruber и около ядрото на III ЧМН, понтинно около медиалното вестибуларно ядро и парамедианните пътища, булбарно около долната маслина и особено оливо-церебеларните (оливо-дентални) връзки (1,4,7,9,10). L. I. Lopez и съавт. (9,10) правят опит да свържат посоките на ПМН с определена локализация на лезиите. Те допускат, че понтинните лезии водят до хоризонтален ПМН, мезенцефалните до вертикален, а булбарните до торзионен. Според тях долната маслина определя ритъма и честотата на осцилациите.

Наблюдаваните от нас болни ни позволяват да допуснем, че увреждането на зрителните нерви има по-малко значение за възникването на ПМН, тъй като и тримата болни са без клинични и инструментални данни за засягане на зрителните пътища. От друга страна и при тримата се установяват с КТ и/или МРТ стволови лезии. Сходната локализация на увредите насочват към връзка между вертикалния ПМН и тази локализация. Наблюдаваните лезии при болните са в мезенцефалона, предимно тегментално, парамедианно, вентро-латерално от ядрото на III ЧМН, в областта на n. ruber. Тази топика съвпада с описваните мезенцефални лезии в литературата и потвърждава мнението за връзка на вертикалния ПМН с мезенцефалона (9,10). Засягането на вертикалните сакадични и плавнопроследяващи очни движения при наблюдаваните болни се обяснява с връзките на вертикалните очедвигателни механизми с мезенцефалните структури.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените клинични случаи на болни с вертикален ПМН показват важността на т.н. особени нистагмени форми, свързани с увреди на различни части на мозъчния ствол. Съществото на топиката за лезиите при наблюдаваните от нас болни поддържат становището, че основна причина за възникването на ПМН е увреждането на вестибуларни кръгови връзки, а вертикалните му форми са свързани с тегментални парамедиални мезенцефални лезии, ангажиращи областите около n. ruber.

АЛИТЕРАТУРА

1. Averbuch-Heller, L., Zivotofsky, A.Z., Das, V.E., DiScenna, A.O., Leigh, R.J. Investigations of the pathogenesis of acquired pendular nystagmus. Brain, 1995, 118, 369-378.
2. Barton, J.J.S., Cox, T.A. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993, 56, 262-267.
3. Bixley, E.O. Nystagmus. - In: Wright, K.,W., ed. Textbook of ophthalmology. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, 197-206.
4. Gresty, M.A., Ell, J.J., Findley, L.J. Acquired pendular nystagmus: its characteristics, localizing value and pathophysiology. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1982, 45 (5), 431-439.
5. Kori, A.A., Rubin, N.H., Azrubi, J.B., Eschel, D.M., Zeidler, O.G., Reznik, B.F., Averbuch-Heller, L., Dolf Osso, L.F., Leigh, R.J., Zinn, A.B. Pendular nystagmus in patients with paroxysmal ataxia disorder. Arch Neurol, 1998, 55, 554-558.
6. Lawrence, W.H., Lightfoote, W.E. Continuous vertical pendular eye movement after brain-stem hemorrhage. Neurology, 1975, 25, 896-898.
7. Leigh, R.J., Averbuch-Heller, L., Tomsak, R.L., Remler, B.F., Yaniglos, S.S., Dell'Osso, L.F. Treatment of abnormal eye movements that impair vision: strategies based on current concepts of physiology and pharmacology. Arch Neurol, 1994, 36, 129-41.
8. Leigh, R.J., Zee, D.S. The neurology of eye movements. 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 1999.
9. Lopez, L.I., Bernstein, A.M., Gresty, M.A., Du Boulay, E.P.G., Rudge, P. Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. Brain, 1996, 119, 465-472.
10. Lopez, L.I., Gresty, M.A., Bronstein, A.M., Du Boulay, E.P.G., Rudge, P. Acquired pendular nystagmus: Oculomotor and MRI findings. Acta Otolaryngol (Stockh), 1995, Suppl 520, 285-287.
11. Yamamoto, K., Fukusako, T., Noguti, H., Morimatsu, M. Multiple system atrophy with macro square wave jerks and pendular nystagmus. Eur Brain Res, 1992, 91, 124-128.

Адрес за кореспонденция:
д-р Росен Икономов - гл. асистент, Неврологична клиника, МИ на МВР, бул. "Ген. Скобелев" № 79, София 1606, тел. 9827-3119
E-mail: rosen@interbgc.com

Оригинални статии

Х - ДОМИНАНТНА БОЛЕСТ НА ШАРКО-МАРИ-ТУТ - КОНЕКСИНОПАТИЯ ПРИ БЪЛГАРСКИ ФАМИЛИИ

В. Гергелчева [1], И. Търнев[2], Б. Ишпекова[2], А. Йорданова[4], Н. Иванова[1], И. Кременски[4], Л. Белопитова[1]
[1]УСБАЛНП "Св. Наум", Детска неврологична клиника; [2]МБАЛ "Александровска", Клиника по неврология; ЗМБАЛ "Царица Йоанна", Клиника по неврология; [4]СБАЛАГ "Майчин дом", Лаборатория по молекулярна патология

SUMMARY

X-LINKED DOMINANT CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE - CONNEXINOPATHY IN BULGARIAN FAMILIES

V. Guerguelcheva, I. Tournev, B. Ishpekova, A. Jordanova, N. Ivanova, I. Kremensky, L. Belopitova

Charcot-Marie-Tooth disease type 1 (CMT1) or hereditary motor and sensory neuropathy type I (HMSN1) is the most common inherited peripheral neuropathy. The X-linked dominant CMT (connexinopathy) is a motor and sensory neuropathy in which males are more severely affected and electroneurography reveals lower conduction velocities than in females. The disease is caused by various mutations in the connexin 32 gene on Xq13.1. Over 160 mutations have been reported so far.

The study presents 16 patients (8 men and 8 women) from 6 families, 5 Bulgarian and 1 Roma family. Clinical, genealogical, electroneurographical and molecular-genetic investigations were performed. The molecular-genetic investigation established 5 mutations in the connexin 32 gene. The interfamilial variations in the clinical course of the disease are discussed. The clinical differentiation of CMTX contributes to the exact performing of molecular-genetic testing.

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, X-linked dominant CMT

РЕЗЮМЕ

Болестта на Шарко-Мари-Тут тип 1 /ШМТ1/ или наследствената моторно-сетивна невропатия тип 1 /НМСН1/ е най-честата наследствена периферна невропатия. Х-свързаната доминантна ШМТ е моторно-сетивна невропатия, при която мъжете обикновено са по-тежко засегнати и електроневрографски са с по-ниски скорости на провеждане, отколкото жените. Заболяването се дължи на различни мутации, възникнали в конексин 32 гена, намиращ се върху Xq13.1. Досега са съобщени над 160 различни мутации в този ген.

Настоящото проучване обхваща 16 пациенти /8 мъже и 8 жени/ от 6 фамилии, 5 български и една ромска. Проведени са клинично, генеалогично, електроневрографско и молекулярно-генетично изследване. Молекулярно - генетичното изследване установи 5 вида мутации в конексиновия ген. Обсъдени са интерфамилиите вариации в клиничното протичане на заболяването. Клиничното отдиференциране на ШМТХ спомага за правилното насочване за молекулярно-генетично изследване.

Ключови думи: болест на Шарко-Мари-Тут, Х-свързана доминантна ШМТ.

Болестта на Шарко-Мари-Тут тип 1 /ШМТ1/ или наследствената моторно-сетивна невропатия тип 1 /НМСН1/ е най-честата наследствена периферна невропатия. Към нея се отнася и Х-свързаната доминантна ШМТ /ШМТХ/. ШМТХ е моторно-сетивна невропатия, при която мъжете обикновено са по-тежко засегнати и електромиографски са с по-ниски скорости на провеждане, отколкото жените. Заболяването се дължи на различни мутации, възникнали в конексин 32 гена, намиращ се върху Xq13.1.

При мъжете с ШМТХ се установява прогресираща

периферна моторно-сетивна невропатия, която е значително по-тежка, отколкото при жените с ШМТХ или пациентите с ШМТ1А /6, 7, 8/. Жените с ШМТХ могат да бъдат асимптоматични или най-често леко до умерено засегнати /4/, което се дължи на наличието на един нормален алел. Клиничните симптоми могат да варират значително, дори и в отделните фамилии. Оплакванията обикновено започват във възрастта от 5 до 25 години като при мъжете началото е най-често в първото десетилетие. Изследването на скоростите на провеждане показва вариации от почти нормални до умерено снижени, най-често в обхвата 30-40 m/s, като при мъжете обикновено са по-ниски /6/. Тук също се наблюдават значителни интра- и интерфамилни вариации - насочващи за изразена демиелинизация при едни пациенти /13/ и за ШМТ2 /аксонален/ фенотип при други /10/.

Особена характеристика на ШМТХ формата представлява и възрастово зависимата й пенетрантност. Bitoun et al., 1998 /3/ съобщават за 6 годишно момче и 7 годишно момиче с генетично верифицирана ШМТХ и нормално клинично и електрофизиологично изследване. При ШМТ1А формата със 17p11.2 дупликации електрофизиологичната пенетрантност е пълна дори и при деца < 5 години.

Молекулярно-генетичните изследвания откриват мутации в конексин 32 гена, намиращ се върху Xq13.1 /2, 6, 7/. Досега са съобщени над 160 различни мутации в този ген, свързани с доминантна ШМТХ. Повечето от мутациите са погрешно смислени, останалите са безсмислени, с изместване рамката на четене или с делеции и инсерции в рамката на четене. Генотип - фенотип корелациите в повечето случаи установяват, че погрешно смислените мутации водят до по-лек фенотип в сравнение с останалите /12/, но интерпретацията се затруднява от липсата на единна дефиниция за тежест и от значителните вариации в клиничното протичане, които не могат да бъдат обяснени единствено от вида на мутацията.

Конексин 32 е мембранен протеин, локализиран във възлите на Ранвие и в Шмидт-Лантерманиовите прекъсвания в периферния нерв. Структурно и функционално се предполага че участва в междуклетъчното и вътреклетъчното пренасяне на йони, хранителни вещества и други малки молекули около и през компактния миелин до най-вътрешните миелинови слоеве, вероятно индиректно подхранвайки и аксона. Това би могло да обясни комбинацията от увреждане на миелина и аксонална дегенерация, които се наблюдават при Cx 32 мутации при ШМТХ /1/.

Материал и методи. Контингент на настоящото изследване са 16 пациенти /8 мъже и 8 жени/ от 6 фамилии, 5 български и една ромска. На всички пациенти са снети анамнеза и неврологичен статус. При всички фамилии е проведено подробно генеалогично проучване и получена информация за засегнати роднини. Електроневрография беше проведена при 7 болни / 4 от мъжки и 3 от женски пол/ с повърхностни електроди. Измервани са скорости на провеждане /СП/, дистални латентни времена /ДЛВ/, амплитуди на дисталния М-отговор. Сетивните нервни акционни потенциали /СНАП/ са измервани по антидромния метод. Молекулярно-генетичен анализ е проведен на засегнати индивиди от всички 6 фамилии в Лабораторията по молекулярна патология - СБАЛАГ "Майчин дом" -София.

РЕЗУЛТАТИ.

Установиха се широки вариации в клиничното протичане на заболяването /табл.1/. Средната възраст на изследването при пациентите е 39.19±19.07 години /от 14 до 63 години/. Началото на заболяването варира от 9 годишна възраст при пациент от мъжки пол до асимптомно протичане на 37 годишна възраст при една от пациентките. Средна възраст на началото на заболяването за всички пациенти е 19.58±7.35 години. Четири от пациентките са асимптомни. При мъжете средната възраст на началото е 17.38±5.76 години, а при симптомните жени - 24.0±9.06 години. На табл.2 са представени клиничните данни и скоростите на провеждане /СП/ по n. medianus, разпределени по пол. Наблюдава се по-тежко засягане при мъжете.

Електрофизиологично /табл.3/ са изследвани 7 пациенти /3 жени и 4 мъже/. При всички се установява полиневропатия със засягане на двигателните и сетивните влакна. Скоростите на провеждане по двигателните влакна на n. medianus /при 1 мъж не е изследван/, разпределени по пол са представени на табл.2. При 1 от жените, с по-тежка клинична картина /№8/ те са в демиелинизиращия диапазон. Същите скорости са междинни при останалите две жени и при един от мъжете /№16/. Дисталните латентни времена по n. medianus са удължени или гранични при всички пациенти с изключение на най-младата жена /№5/. При стимулация на n. fibularis не се получава М-отговор при една от жените, с по-тежка клинична картина /№8/ и при всички мъже, с изключение на най-младия мъж /№2/. Амплитудите на дисталният М-отговор са снижени при всички пациенти, с изключение на №16 от мъжки пол, с междинни скорости на провеждане по n. medianus, по липса на провеждане по n. fibularis и при най-младата жена /№5/. Пациент №10 е изследван трикратно през годините, с данни за демиелинизираща полиневропатия, без съществена динамика в скоростите на провеждане, но със значително снижение на амплитудата на М-отговора за n. medianus при последното изследване.

При представените фамилии и спорадични случаи бяха намерени общо 5 мутации в конексиновия ген /табл.4/. Всички мутации са погрешно смислени, като една от тях е нова - Pro172His.

ОБСЪЖДАНЕ.

Обобщените клинични и електроневрографски данни при изследваните 16 пациенти с ШМТХ показват ясни различия по пол с по-тежко засягане при мъжете. Липсва предаване от мъж на мъж при фамилии 1-3 с поглед Х-свързаното доминантно унаследяване. Наличието на подобна констелация при фамилия с недиагностицирана невропатия спомага за клиничното отдиференциране на ШМТХ и правилното насочване за молекулярно-генетично изследване. При фамилия 1 данните са достатъчно насочващи за ШМТХ - клинично и електроневрографски установена моторно-сетивна полиневропатия; по-тежко засягане на мъжете /с по-рано начало на заболяването, по-тежка симптоматика, асимптомно протичане при 2 от жените/; електроневрографски данни за снижени скорости на провеждане по n.medianus в демиелинизиращия диапазон при изследваният мъж и междинни при изследваните жени; липса на предаване на заболяването от мъж на мъж. При фамилия 3 данните са подобни: заболяването е по-тежко изразено при изследваният мъж /№10/ и по-леко при роднините му - жени; скоростите на провеждане по n.medianus са в демиелинизиращия диапазон при изследваният мъж; също липсва преда-

Табл.1: Клинични данни на пациентите от 6 фамилии с ШМТХ

Пациент №/пол Фам.1	Възраст на изследването/	Възраст на начало/год/	Пателарни мускулни сухожилни рефлекси	Рефлекси горни-долни крайн.	Пателарни клонусни рефлекси	Дистални горни-долни крайн./крака-ръце слаб	Периф. невропат. Бел.невроф.
1/м.	63	20	+/+++	+/+	-/+	+/+	+
2/м.	18	13	+/++	+/+	+/-	-/+	+
3/м.	29	27	+/-	+/+	-/+	-/+	+
4/м.	37	асимпт.	-/+	норма/+	-/+	-/+	норма
5/ж.	14	асимпт.	-/+	норма/+	-/+	-/-	норма
6/м.Ф/к Фам.2	54&0	20&5	+/+++	+/+++	+/+	-/+/-	++
7/ж.	34	14	+/+++	+/+	+/+	+/+	+
8/м.Фам.3	17	9	+/+++	+/+	+/+	+/+	+
10/м.	56	12	+/+++	атаксия/+	+/-	+/-	+
11/ж.	63	20	+/++	+/+	-/+	+/+	+
12/ж.	2	асимпт.	-/+	+/+ аллодин	-/-	-/дистално/+	+
13/ж.Сперад.	17	асимпт.	-/-	норма/+атакс.	-/-	-/-	норма
14/м.	55	27	-/+++	+/+	-/+	+/дистал.хипотр.	+
15/м.	28	18	+/+++	+/+	+/+	+/дистал.хипотр.	+
16/м.	6	20	+/+++	+/+	+/+	+/+	+

Фам., фамилия; Сперад, спорадичен; год., години; хипотроф., хипотрофични; атрофия, атрофични, дист. хипотр., дистална хипотрофия; асимпт., асимптоматично; мускулна слабост: - няма, ++ умерена, +++ тежка.

ване от мъж на мъж /родословието не е представено/. Пациент №10, проследен с ЕНГ за период от 18 години, показва демиелинизираща полиневропатия със снижаване амплитудата на М-отговори, но без значително снижение на скоростите на провеждане. Tabaraud et al., 1999 /13/ представят случай на 71 годишна жена с ШМТХ с демиелинизиращ тип полиневропатия и със снижение скоростите на провеждане и амплитудите на М-отговора при ЕНГ за период от 5 години. Разликата в динамиката на скоростите на провеждане при двамата пациенти може да се дължи на различната възраст на изследване и стадий на болестта, на различната мутация или на различната експресия на генетичния дефект при мъже и при жени. Фамилия 2, от ромски произход, се състои от майка и син. Установява се клинично и електроневрографски демиелинизираща моторно-сетивна полиневропатия, с интерфамилна вариация за клиничното протичане при нашата група пациенти с ШМТХ - сходно по тежест при майката и сина.

Спорадичните случаи могат да бъдат клинично или с ДНК анализ доказано спорадични или такива, при които липсва достатъчно фамилна информация, често важи за нашите пациенти. При всички представени случаи е установена моторно-сетивна полиневропатия, но с по-лека при пациент №14 и с по-късно начало при пациент №16. Електроневрографията при пациент №16 показва междинни скорости на провеждане по n.medianus. В такива случаи клинично разграничаване от аксоналният тип ШМТ2 е по-трудно, насочващи могат да бъдат данните за по-късно и по-леко засягане на ръцете при ШМТ2 в сравнение с ШМТ1, както и клинично и електроневрографски по-леки сетивни нарушения при ШМТ2 /9/. Клиничното разграничаване от ШМТ1А формата е много трудно и изисква детайлно невросемично и електроневрографско изследване. За отдиференциране на формата ШМТ при фамилия 2, с еднакво по тежест протичане при майката и сина, и при спорадичните случаи съществено се оказва молекулярно-генетичното изследване с доказване на мутация в конексиновия ген върху Xq13.1.

Клиничните и електроневрографски данни при фамилия 3 с новоописаната мутация Pro172His не се различават съществено от тези при фамилия 1. Мутацията Arg183His, установена при фамилия 1 и пациент №14 е един от най-често срещащите се дефекти в конексиновия ген. Има съобщения за руски, италиански, испански и китайски пациенти с такъв дефект /4, 5, 11/.

Въпреки малкият брой пациенти от общо 6 фамилии с ШМТХ и наличие при всичките на погрешно смислени мутации бяха установени някои интерфамилни вариации. За определяне на генотип-фенотип корелациите според типа и позицията на мутацията са необходими по-големи фамилии с различни мутации. Това би допринесло за разбиране функцията на протеина конексин 32 в периферния нерв.

Табл. 2: Клинични данни и СП по n.medianus по пол при пациентите с ШМТХ

	Мъже, n=8 (%)	Жени, n=8 (%)
Пателарни мускулни сухожилни рефлекси		
липсват	6(75)	0
умерени	2(25)	1(12)
живи	0	6(75)
горни крайници		
живи	7(87)	3(37)
Сухожилно-надкостни рефлекси		
липсват рефлекси	8(100)	8(100)
живи рефлекси	8(100)	6(75)
хипорефлексия в горни крайници	8(100)	3(37)
Пателарни клонуси		
долни крайници	8(100)	4(50)
горни крайници	5(62)	1(12)
Деформации		
pes cavus	6(75)	4(50)
ръце-флексионна мускулна хипотрофия	7(87)	2(25)
Периферна сетивност	8(100)	5(62)
СП по n.medianus, данни	n=3	n=3
детелинов период	2(66)	1(33)
междинен	1(33)	2(66)
норма	0	0

Табл.3: Електрофизиологични резултати

Пациент/ ка	N. suralis		N. medianus			N. ulnaris	
	десен СПЛАВА	ляв СПЛАВА	моторна бързина		сензорна	десен СПЛАВА	ляв СПЛАВА
			десен СПЛАВА	ляв СПЛАВА	АВА		
№2 ли	38.4/7.8/1.0	31.8/5.8/0.75	34.2/4.9/2.0	35.5/5.4/0.5	3.4/8	37.3/5.2/0.9	49.5/5.8/1.0
№4 ж	37.2/5.4/2.6	НВ	29.0/4.5/0.4.5	33.8/5.4/0.2.4	НП	НВ	НВ
№5 ж	43.0/4.6/0.5.0	НВ	НВ	38.6/2.8/0.8.2	3.2/5.6	НВ	41.5/2.8/2.8.5
№8 ж	НП	НВ	34.8/5.4/0.0.25	НВ	НВ	36.2/5.2/1.18	НВ
№9 м	НП	НВ	НВ	НВ	НВ	36.0/3.7	33.6/3.2
№10 ж							
1977 год.	НП	НП	25.0/6.5	НВ	НП	27.0/7.5/0.0.0	26.0/8.0
1993 год.	НП	НП	НВ	НВ	НП	НВ	29.8/4.0/7.0
1995 год.	НП	НП	38.6/6.6/0.8	НВ	НП	НВ	НВ
№15 ли	НП	НП	НВ	44.9/5.1/9.3	НП	НВ	45.9/3.1/3

СП, скорост на проводимост в м/с ; ДАВ, дистално активно бедро в mV ж, моторна бързина в mV за сетивен бързина; НП, не се получава; НВ, не изследван.

Табл.4: Мутации в Cx 32 гена

Фамилия 1	Arg 83His
Фамилия 2	Leu63Arg
Фамилия 3	Pro172Ile и една мутация
Спорадични:	
- пациент № 14 ли	Arg183His
- пациент № 15 ли	Arg142arg
- пациент № 16 ли	Ala39Val

АИТЕРАТУРА

1. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 1993;262:2039-2042.
2. Bergoffen J, Trofatter J, Berciak-Vance MA, Haines JL, Chance PF, Fischbeck KH: Linkage localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Am. J. Hum. Genet. 1993;52:312-318.
3. Bassuk N, LeGuern, Maisonobe T, Rompre H, Gouider R, Tardieu S. Guiochon M, Remon, MC, Lopez JM, Agid Y, Brice A, Bouche P: X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study. Neurology 1998;50:1074-1082.

Адрес за кореспонденция:
д-р В. Герчева, Детска неврологична клиника,
УСБАЛНН "Св. Наум"- 4-ти км, София 1113,
тел. 870 46 05
e-mail: vgverbiz@abv.bg

Оригинални статии

ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА БРОНХОАЛВЕОЛАРЕН ЛАВАЖ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИ И НЕВРОХИРУРГИЧНИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪМНЕНИЕ ЗА ВЕНТИЛАТОР-АСОЦИИРАНА ПНЕВМОНИЯ

В. Платиканов, *В. Андреев, *А. Кърчева, **Пл. Божинов
САРИА, *Клиника по пулмология, **Клиника по невромиология, УМБАЛ Плевен ЕАД

ABSTRACT

DIAGNOSTIC ACCURACY OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN NEUROLOGICAL AND NEUROSURGICAL PATIENTS WITH SUSPECTED VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA

V. Platikanov, V. Andreev, A. Karcheva, Pl. Bozhinov

The authors compare the results of quantitative bronchoelveolar lavage (BAL) and endotracheal aspirat (ETA) in patients with suspected ventilator-associated pneumonia (VAP). For a period of 8 months 17 patients were investigated. They met the clinical signs for VAP. For quantitative bacteriology of BAL the "dillution method" was used. For statistic assesment the kappa statistic method (k) was used. Sensitivity, specificity and predictive values were allso assesed. The most common microbyological agent is Acinetobacter spp. The agreement between positive QBAL and clinical signs of VAP is 83%. The agreement between ETA positive cultures and clinical signs for VAP is 68%. Agreement between positive QBAL and positive ETA cultures is 68%. We concluded in the clinical practice both approaches correlate well and complement each other. The ETA is a noninvasive one and is easier performed.

Key Words: ventilator associated pneumonia, bronchoalveolar lavage

РЕЗЮМЕ

Авторите сравняват резултати от количествен бронхоалвеоларен лаваж/БАЛ/ и ендотрахеален аспират/ЕТА/ при пациенти със съмнение за вътреболнична пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация /ВАП/. Проучени са 17 пациента за период от 8 месеца, които са покрили клиничните критерии за ВАП. За количествена бактериологична оценка е приложен "метода на разреждане". Използван статистически метод беше k-статистика. Като резултат се регистрира най-често микробиологичен агент Acinetobacter spp. Съвпадение между позитивен БАЛ и клинична картина е 83%, между ЕТА и клинични критерии 68% и между БАЛ и ЕТА - 68%. В заключение авторите считат, че в клиничната практика двата метода корелират и се допълват. Ендотрахеалната аспирация е по-малко инвазивен метод и по-лесен за изпълнение.

Ключови думи: БАЛ, ВАП

ВЪВЕДЕНИЕ

По време на **ИБВ** възпалението на дихателната система е често находка. Свързаната с изкуствена белодробна вентилация пневмония /ВАП/ е нозокомиална инфекция, с относително лоша прогноза и повишени болнични разходи/7/. Статистически поглеждано е втора по честота вътреболнична инфекция и има водеща позиция като причина за смърт при хоспитализирани интензивни пациенти/4/. Предразполагащи фактори за това в интензивните отделения са: имобилизация, положение "по гръб", инвазивност на диагностични и лечебни процедури, компрометирана имунна система, променена механика на дишането, трудно спазване на екзактни постулати и антисептика и др/6/. Поведението при възникнала ВАП все още предстои да бъде уточнено и съвременните проучвания са насочени в 2 посоки: превантивни мероприятия и лечение/3/. Водещ възникнала, пази белодробна инфекция значително повишава мобидитета и морталитета, преди всичко поради декомпенсиране на ХОББ и АРДС. Клиничните белези и рентгенологичните находки обикновено са достатъчни за поставяне на диагноза, но не и за определяне на екзактна терапия. Наличието на вътреклетъчни микроорганизми в полиморфонуклеари, получени от белодробен секрет, е възможен бърз метод за диагностика/1/. Има редица проучвания, които потвърждават корелацията между ВАП бактериология и количествени изследвания чрез протектирана четкова биопсия /ПЧБ/, БАЛ и ЕТА/1,5,9/. Те обаче се различават по своята чувствителност, специфичност, положителни или негативни прогностични нива.

ЦЕЛ

Основната цел на нашето проучване е проспективна сравнителна оценка на две техники за получаване на материал от дихателната система: количествен БАЛ чрез фибробронхоскопия и ЕТА чрез ендотрахеален катетър.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

За период от 8 месеца, на база САРИА – МБАЛ Плевен ЕАД, ние изследвахме 17 пациенти, на средна възраст 44 години. От тях 4 бяха жени. При 6 болни бе извършена трахеостомия. В момента на извършване на диагностичната процедура средната оценка по APPACHE III скала беше 65 / = 22/. При всички имаше рискови фактори и клинични белези за ВАП, които представяме на таблица 1:

Ако един от тези белези не беше обективизиран, ВАП се предполагаше, но не се считаше за сигурна. Всички пациенти получаваха антибиотици. Основната диагноза при нашите пациенти представяме на таблица 2:

Табл. 1:Клинични белези на ВАП

Изкуствена белодробна вентилация
Нов / прогресиращ рентгенов инфилтрат
Левкоцитоза повече от 10 000
Телесна температура по-висока от 38 °C
Гнойна секреция от ендотрахеалната тръба

Табл. 2:Основна диагноза

ДИАГНОЗА	БРОЙ ПАЦИЕНТИ
Исхемичен ЦМИ	7
Интрацеребрален ЦМИ	2
Травми	3
Мастоидит (ОМ)	2
Мозъчни своди	1

Табл.3: Електрофизиологични резултати

Микроорганизми БАЛ (колонии от 10000/ml)	Диагностицирана ВАП	Микроорганизми ЕТА (колонии от 10000/ml)	Диагноза
P.putida	Да	Няма растеж	Полиорганна недост.
P.putida	Да	Acinetobacter spp.	ЧМТ+сепсис
No growth	Не	Няма растеж	ЧМТ+сепсис
S. viridans	Не	Няма растеж	Инсулт
Enterobacter cloacae	Да	Няма растеж	Инсулт
No growth	Да	K. oxytoca	Инсулт
No growth	Не	Няма растеж	ЧМТ
Alcaligenes faecalis	Да	Няма растеж	ЧМТ
Alcaligenes faecalis	Не	Разтърсена	МС
E.coli	Да	E.coli	Политравма+сепсис
Acinetobacter calcoac.	Да	Няма растеж	Политравма
Enterobacter cloacae	Да	Alcaligenes faecal.	Кръвоизл.
Acinetobacter spp.	Да	Acinetobacter spp.	Мозъчен оток
No growth	Не	Няма растеж	ЧМТ
Acinetobacter calcoac.	Да	Няма растеж	Политравма
Acinetobacter calcoac.	Да	Acinetobacter calc.	Политравма
S.epidermidis	Да	Вклинена	МС
Разтърсена	Да	Разтърсена	ЧМТ
Acinetobacter calcoac.	Да	Няма растеж	Мозъчна смърт
Enterobacter	Да	Klebsiella	Политравма
Alcaligenes faecalis	Да	Acinetobacter spp.	ЧМТ
Acinetobacter calcoac.	Да	Acinetobacter spp.	ЧМТ
Acinetobacter calcoac.	Да	Acinetobacter spp.	ЧМТ
P. aeruginosa	Да	Разтърсена	ЧМТ

Фибробронхоскопия и бронхо-алвеоларен лаваж бяха извършени без спиране на вентилаторния цикъл. Ендотрахеален аспират беше вземан в същия ден или ± 1 ден от деня на фибробронхоскопията. За количествено изследване на БАЛ използвахме методиката "на разреждане". Пределна стойност беше 10 000 CFU/мл. Всички данни бяха обработени чрез програма Епи Инфо 6. Степен на вариабилност при сигнификантни резултати от микробиологични култури при БАЛ, ЕТА и клинични белези за ВАП бяха обработвани статистически чрез k-метод: k повече от 0.75 - отлична съгласуваност; 0.75-0.40 - средна съгласуваност; по-малко от 0.40 - ниска съгласуваност. Чувствителност, специфичност и предиктивност на методиките също бяха оценявани.

РЕЗУЛТАТИ

При поставяне на клиничната диагноза, стартирахме емпирично широкоспектърно антибиотично лечение. По-късно се коригираше терапията при необходимост, съгласно микробиологичната находка и чувствителността на обективизираните агенти. Резултатите от БАЛ, диагностика на ВАП, ЕТА, общи и допълнителни диагностични находки, представяме на таблица 3.

Летален изход имаше при 8 пациенти. При всички от тях бе диагностицирана ВАП - при 2 причината за смърт беше полиорганна недостатъчност, като усложнение на септично състояние. При други 2 кауза мортис беше ВАП с развитие на тежък АРДС. Останалите 2 починаха преди основното заболяване. Пациентите с мозъчна смърт бяха експлантирани и бъбреците успешно трансплантирани.

Първите 15 дни преживяха 9 пациенти, които след този период бяха трансферирани в неврологична или неврохирургична клиника за продължаване на лечението, рехабилитация и възстановяване. При 5 от тях диагностицираната ВАП беше излекувана още в интензивното отделение.

Съгласуваността между позитивен БАЛ и клинични белези за ВАП беше 0,49 - средна по степен, а съвпадението 83%. Съгласуваността между ЕТА и ВАП - 0.34 - ниска оценка, при съвпадение 68%, а съгласуваността между БАЛ и ЕТА - 0.27 - също ниска оценка. Чувствителността на БАЛ е 85%, специфичността 43%, а позитивно прогностично ниво 81% и негативно прогностично ниво 75%. При оценка на ЕТА култури: пределните нива на чувствителност са 71%, на специфичност 71% и на позитивна предиктивност 86% и негативна предиктивност 46%.

ДИСКУСИЯ

Склонността към развитие на ВАП нараства с 3 - 4 % всеки ден/6/. Това означава, че около 10-ия ден на ИВВ вероятността за нейно наличие е много висока. Преобладаващият начин за заразяване е чрез дихателните пътища. Вътреболничната пневмония от този тип много често се диагностицира по клинични белези. Така поставената диагноза има относително висока чувствителност, но ниска специфичност/2/. Ние сме съгласни с авторите, които считат, че наличието на ВАП повишава сигнификантно смъртността в интензивните отделения/8/. Това се потвърждава и от нашите резултати. При 4 случаи след антибиотично лечение, променено съответно на получените антибиограми, клиничните данни за ВАП намаляха или тотално изчезнаха, но микробиологичната находка от материал от дихателната система персистираше. Този факт поставя въпроса дали микробиологичният агент е патоген или само колонизиращ такъв.

БАЛ и ЕТА са важни практически методики за микробиологична верификация на ВАП. БАЛ е с по-висока чувствителност, но с по-ниска специфичност от ЕТА. От друга страна ЕТА показва по-ниско негативно предиктивно ниво. Използването на фибробронхоскопска техника и количествен микробиологичен анализ на бронхиален секрет със сигурност подобрява диагностичната специфичност и изхода при пациенти с ВАП.

ИЗВОДИ

Според нас, използваните в клиничната практика 2 методики добре корелират и се допълват. ЕТА е неинвазивна такава, по-лесна за приложение и спомага за ранната микробиологична диагноза на ВАП, както и за ранният точен избор на подходящ антибиотик.

АНТЕРАТУРА

1. Bittol KJ, Allen R, Johnston C, Weigelt JA (2002) Correlation of intracellular organisms with quantitative endotracheal aspirate. J Trauma 54(1):141-6.
2. Craven DE, De Rosa FG, Thornton D (2002) Nosocomial pneumonia emerging concepts in diagnosis, management and prophylaxis. Curr Opin Crit Care 8 (5): 421-9.
3. Ewig S, Torres A (2002) Prevention and management of ventilator associated pneumonia. Curr Opin Crit Care 8 (1): 58-66.
4. Haffken C,Niederman MS (2002) Nosocomial pneumonia:the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. Chest 122 (5):2183-90.
5. Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Misset B, Benoli A, Carlet J (2002) Chest 122 (4):1289-99.
6. Marini JJ,WheelerAP (1997) Pracdeal Problems and Complications of Mechanical Ventilation. In: Marini JJ,Wheeler AP Critical Care Medicine: the Essentials. Williams&Wilkins. Baltymore, Maryland, pp 150-151
7. Rello J,Ollendorf DA,Oster G,Vera-Llonch M,Bellm L,Redman R,Kollef MH (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 122 (6):2115-21.
8. Sun T, Li Y, Hu Y, Li AJ (2002) Zhonghua Nei Ke Za Zhi 41 (2):68-71
9. Wu CL, Yang Dic, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ (2002) Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator associated pneumonia in patients with treatment. Kaohsiung Chest 122(2):652-8.

Адрес за кореспонденция
Д-р Виляна Пантикинов
САРИА
УМБАЛ Плевен ЕАД
бул. "Георги Кочев" 8А, 5800 Плевен
тел: 064 427 225

НОВ ТРОМБОЦИТЕН АНТИАГРЕГАНТ

Plavix®

clopidogrel 75 mg

№ А10/2001 05.01
Кратка характеристика на продукта: 09.08.2000



Отпуска се по лекарско предписание. За пълна информация:
ЗП „САНОФИ-СИНТЕЛАБО" София 1113, ул. „Новозагорска" 33А, ет. 315, ет. 10, ап. 36; тел.: 02/963-9631, факс: 02/963-1110



Изплаща се от НЗОК

1 ТАБЛЕТКА НА ДЕН

СВЕТОВЕН ЛИДЕР В БОРБАТА С ТРОМБОЗАТА

sanofi~synthelabo



PK-Merz® INFUSION при напреднала Паркинсонова болест

Бързо подобрение на L-Dopa-провокирани дискинезии



PK-Merz®

Глутаматният Антагонист