ISSN 1311-8641 (PRINT), ISSN 2815-2522

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 27 / БРОЙ 1
АПРИЛ, 2026

VOLUME 27 / NUMBER 1
APRIL, 2026

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ЗОНИЗАМИД (ZONISAMIDE) - НОВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИИТЕ В БЪЛГАРИЯ
В. Божинова, Ив. Миланов 1

ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА ИСХЕМИЧНИЯ ИНСУЛТ В КОРЕЛАЦИЯ СЪС СУБКЛИНИЧНИ НАХОДКИ ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА
В. Гарабитов 9

ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ ЗА АНАЛИЗ НА МОТОРНИТЕ ПРОМЕНИ СЛЕД КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ С БАКЛОФЕН И РЕХАБИЛИТАЦИЯ
Е. Милушев, И. Първова, С. Огнянов 14

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

СИНДРОМЪТ „ЕДНО И ПОЛОВИНА”НА FISHER (FISHER’S “ONE AND A HALF SYNDROME”) ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС - ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ
С. Черникова, К. Кастрева, Я. Желев, И. Търнев 18

ПЪРВИ ПОТВЪРДЕН СЛУЧАЙ НА ХЕРЕДИТАРНА ГЕЛСОЛИНОВА АМИЛОИДОЗА В БЪЛГАРИЯ: КЛИНИЧЕН ДОКЛАД И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА
Пл. Антимов, С. Черникова, Т. Чамова, О. Асенов, М. Слепцова, С. Атемин, З. Павлова, Т. Тодоров, А. Тодорова, И. Търнев 21

MEDIAN NERVE GIANT SCHWANNOMA
Kushal Shah, Renish Padshala, Varshesh Shah, Krushi Soladhra, Dharmikkumar Velani, Nazar Imam, Kartik Vala, Viral Sutariya 26

A RARE CASE OF AN ACUTE ISCHEMIC STROKE PRESENTING AS AN ISOLATED WRIST DROP.
Kathleen Ann B. Pañares 28

CERVICAL MEDULLOBLASTOMA MIMICKING A NERVE SHEATH TUMOUR IN A CHILD: A RARE EXTRACRANIAL PRESENTATION
Jaimin Modh, Arvind Verma , Renish Padshala, Nazar Imam 30

CORPUS CALLOSAL SPACE OCCUPYING LESION: AN INSTITUTIONAL EXPERIENCE AND REVIEW OF LITERATURE
Tushar Soni, Kavan Joshipura, Varshesh Shah, Shreyansh Patel 33

IN MEMORIAM
Проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, д.м.н.
5.02.1940 г. – 18.03.2026 г. 37

ИНФОРМАЦИИ

XXV Национален конгрес по неврология
28-31 Май 2026 година
Хотел Интрнационал
к.к. Златни пясъци.

CONTENTS

REVIEWS

ZONISAMIDE – A NEW OPTION FOR TREATING OF EPILEPSY IN BULGARIA
V. Bojinova, I. Milanov 1

ISCHEMIC STROKE LOCALIZATION IN RELATION TO SUBCLINICAL CARDIOVASCULAR FINDINGS
V.Garabitov 9

ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR ANALYZING MOTOR CHANGES AFTER COMBINED TREATMENT WITH BACLOFEN AND REHABILITATION
E. Milushev, I. Parvova, S. Ognyanov 14

CLINICAL CASE DESCRIPTION

FISHER’S “ONE AND A HALF SYNDROME” IN MYASTHENIA GRAVIS – A CASE REPORT
S. Cherninkova, K. Kastreva, Y. Jelev, I. Tournev 18

FIRST CONFIRMED CASE OF HEREDITARY GELSOLIN AMYLOIDOSIS IN BULGARIA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW
Pl. Antimov, S. Cherninkova, T. Chamova, O. Asenov, M. Sleptsova, S. Atemin, Z. Pavlova, T. Todorov, A. Todorova, I. Tournev 21

MEDIAN NERVE GIANT SCHWANNOMA
Kushal Shah, Renish Padshala, Varshesh Shah, Krushi Soladhra, Dharmikkumar Velani, Nazar Imam, Kartik Vala, Viral Sutariya 26

A RARE CASE OF AN ACUTE ISCHEMIC STROKE PRESENTING AS AN ISOLATED WRIST DROP.
Kathleen Ann B. Pañares 28

CERVICAL MEDULLOBLASTOMA MIMICKING A NERVE SHEATH TUMOUR IN A CHILD: A RARE EXTRACRANIAL PRESENTATION
Jaimin Modh, Arvind Verma , Renish Padshala, Nazar Imam 30

CORPUS CALLOSAL SPACE OCCUPYING LESION: AN INSTITUTIONAL EXPERIENCE AND REVIEW OF LITERATURE
Tushar Soni, Kavan Joshipura, Varshesh Shah, Shreyansh Patel 33

IN MEMORIAM
Prof. Dr. Stefka Yancheva, DSc
5.02.1940 г. – 18.03.2026 г. 37

INFORMATION

XXV National Conference of Neurology
May 28-31-2026
Goldan Sands Hotel International

Zocap®

zonisamide

Поемете контрол в лечението на епилепсията



Лекарствен продукт по лекарско предписание.

За повече информация:
ХелтХъб България ООД
гр. София 1111, р-н Слатина,
ул. Гео Милев, 13А
Тел: 0888 989 383

makpharm

ИАЛ-18886-04.05.2026 г.

НН-BG-052026-02

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Аксел Сива	Истанбул, Турция
Владимир Костич	Белград, Сърбия
Дафин Мурешану	Клуж-Напока, Румъния
Дирк Дреслер	Хановер, Германия
Джорджо Сандрини	Павия, Италия
Клаудио Басети	Берн, Швейцария
Рей Чадури	Лондон, Великобритания
Фабио Антоначи	Павиа, Италия
Фабрицио Стоки	Рим, Италия
Ара Капрелян	Варна
Венета Божинова	София
Димитър Масларов	София
Евгения Василева	София
Ивайло Търнев	София
Иван Петров	София
Иван Стайков	София
Лъчезар Трайков	София
Любомир Хараланов	София
Мая Дановска	Плевен
Милена Миланова	София
Николай Топалов	София
Огнян Колев	София
Параскева Стаменова	София
Пенка Атанасова	Пловдив
Пенчо Колев	София
Пламен Божинов	Плевен
Румяна Кузманова	София
Силвия Черникова	София
Соня Иванова	София
Юлия Петрова	София

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
Иван Миланов

СЕКРЕТАР:
Десислава Богданова

EDITORS

Aksel Siva	Istanbul, Turkey
Vladimir Kostic	Belgrade, Serbia
Dafin Muresanu	Cluj-Napoca, Romania
Dirk Dressler	Hannover, Germany
Giorgio Sandrini	Pavia, Italy
Claudio Bassetti	Bern, Switzerland
Ray Chaudhuri	London, Great Britain
Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Fabrizio Stocchi	Rome, Italy
Ara Kaprelyan	Varna
Veneta Bozhinova	Sofia
Dimitar Maslarov	Sofia
Evgenia Vasileva	Sofia
Ivailo Tournev	Sofia
Ivan Petrov	Sofia
Ivan Staykov	Sofia
Lachezar Traikov	Sofia
Lubomir Haralanov	Sofia
Maya Danovska	Pleven
Milena Milanova	Sofia
Nikolay Topalov	Sofia
Ognyan Kolev	Sofia
Paraskeva Stamenova	Sofia
Penka Atanasova	Plovdiv
Pencho Kolev	Sofia
Plamen Bozhinov	Pleven
Rumyana Kuzmanova	Sofia
Sylvia Cherninkova	Sofia
Sonia Ivanova	Sofia
Julia Petrova	Sofia

EDITOR-IN-CHIEF:
Ivan Milanov

SECRETARY:
Desislava Bogdanova

ЦЕЛИ И ОБХВАТ

Списание Българска Неврология е официалното списание на Българското дружество по неврология. Публикува обзорни и оригинални статии, кратки научни съобщения, клинични случаи и писма до редактора в областта на неврологията. Съдържанието обхваща целия клиничен спектър от заболявания на нервната система, с техните невропатологични, патофизиологични, диагностични и терапевтична, както и научно-изследователски аспекти.

Основни области на интерес на Българска Неврология включват мозъчно-съдови заболявания, травматични мозъчни увреждi, детска неврология, двигателни нарушения, множествена склероза, деменция, периферни мускулни и нервни разстройства, наследствени заболявания, епилепсия и т.н. Списанието има мултидисциплинарен подход и дава научна информация в различни медицински области – педиатрия, генетика, психиатрия и психология, неврохирургия, съдова хирургия, образна диагностика, електрофизиология и др.

Редакционната колегия включва известни български и световни учени в областта на неврологията и осигурява публикации с най-високо качество. За печат се приемат само непубликувани материали.

Изпращайте материалите на адрес:
Главен редактор на Българска Неврология
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум”
ул. „Д-р Любен Русев” № 1
София 1113
e-mail: neurologybg@gmail.com

AIMS AND SCOPE

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It publishes reviews, original articles, short communications, case reports, letters to the editor in neurology and related areas. The journal covers the all clinical spectrum of the nervous system diseases, their neuropathological, pathophysiological, diagnostic, neurophysiological, neuroimaging, neurogenetic, therapeutic, as well as research basis.

Core areas of interest Bulgarian Neurology include stroke, traumatic brain injury, child neurology, movement disorders, multiple sclerosis, dementia, peripheral muscle and nerve disorders, epilepsy, etc. The journal has multidisciplinary approach and gives scientific information in a variety of medical fields – pediatrics, psychiatry and psychology, neurosurgery, genetics, vascular surgery, electrophysiology, etc.

The editor board is international and provides the high quality of the publications. Only unpublished materials are accepted.

Please send the materials to the following address:
Editor-in-chief of Bulgarian Neurology
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc
University Hospital „St. Naum”
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
e-mail: neurologybg@gmail.com

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология се издава и е официален орган на Българското дружество по неврология. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за издаване на друго място, съгласие с етичните норми на изданието и декларации за конфликт на интереси. Предоставените материали и описаните в тях изследвания трябва да отговарят на приетите етични стандарти. При съавторство утвърдената за издаване статия трябва да бъде подписана от всички автори. При подаване на материал от автор, част от редакторския колектив на изданието се извършва процес по анонимизиране от технически сътрудник и рандомизирано възлагане на рецензент от страна на научния секретар.

- Списанието публикува и статии, написани изцяло на английски език.
- Авторите следва да изпратят своите ръкописи към списание Българска Неврология единствено онлайн. Електронното подаване значително намалява времето за редакционна обработка и преглед и съкращава общото време за публикуване. Подаването е възможно на редакционния имейл, но предпочитаният способ е чрез електронната система достъпна на адрес: **https://www.nevrologiabg.com/journal/**
- Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.
- Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 15 стандартни страници (ок. 27000 знака), и с до 40 книгописни източника.
- Оригинални статии – до 10 страници (ок.18000 знака), включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).
- Кратки научни съобщения и клинични случаи до 6 страници (ок. 10000 знака), книгопис (до 10 източника).
- Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.
- Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми.
- Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите (име и фамилия) и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места. Подаването на ORCID идентификатор за всеки автор е задължително.
- Резюмето е на български и английски език, общо до 600 знака. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.
- Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят вложени в текста, номерирани, с кратко заглавие. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане.
- Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.
- Книгописът се подава вложен в текста. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книжката, страница (от-до). *Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104. Публикации от сборник или част от книга:* 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, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305*. *Цяла книга:* Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. *Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. New York: Lippincott–Raven Publishers, 1997, 217 pp.*

- Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в книгописа е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г. *Примери: Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov. I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektsionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]*

AUTHOR GUIDELINES

Bulgarian Neurology is published and is the official organ of the Bulgarian Society of Neurology. Only unpublished material is accepted. Authors sign a declaration that the submitted material has not been proposed for publication elsewhere, an agreement to the ethical standards of the publication and a declaration of conflict of interest. Submissions and the research described therein must meet accepted ethical standards. In the case of co-authorship, the article approved for publication must be signed by all authors. In the case of a submission by an author who is part of the editorial team of the journal, a process of anonymization by a technical assistant and random assignment to a reviewer by the scientific secretary is carried out.

- The journal also publishes articles written entirely in English.
- Authors should submit their manuscripts to Bulgarian Neurology online only. Electronic submission significantly reduces editorial processing and review time and shortens overall publication time. Submission is possible to the editorial email, but the preferred method is through the electronic system available at: **https://www.nevrologiabg.com/journal/**
- Editorial with text up to 3 pages. Assigned by the Editorial Board.
- Review articles should contain an abstract, up to 15 standard pages (approx. 27,000 characters), up to 40 bibliographic sources.
- Original articles – up to 10 standard pages (18,000 characters), including abstract, tables, figures and bibliography. Include title page, abstract, brief introduction, contingent, methods, results, discussion, and bibliography (up to 20 sources).
- Brief research reports and clinical cases up to 6 pages (approx. 10,000 characters), bibliography (up to 10 sources).
- Information and book reviews. Contains information on congresses and conferences, new books, current drug information, upcoming events.
- Reader pages. Includes letters to the editor commenting on published material, brief case descriptions, and discussions of current issues.
- The title page contains a full and abbreviated title, the authors' names (first and last), affiliation, mailing address, written on Bulgarian and English, with telephone and e-mail. The affiliation of the authors is indicated by a number after their name if they work at different places. Submission of an ORCID identifier for each author is mandatory.
- The abstract should be in Bulgarian and English, up to 600 characters, should contain a title, the names of the authors, an introduction, information about the aim and object of the study, the methods, the results obtained and a discussion. Up to 6 keywords should be listed in alphabetical order.
- Tables and illustrations (figures, diagrams, formulae) should be inserted in the text, numbered, with a short title, and should be ready for polygraph reproduction.
- Units of measurement to be presented in SI and in Latin script.
- The references should be submitted inserted in the text. Authors should be listed alphabetically, with the last names and initials of all authors. Sources are listed in Cyrillic script at the beginning, followed by Latin script. Titles should be presented in full and abbreviated journal titles as in Index Medicus. In the text, authors cited are indicated by the number of the bibliography. Entries in the bibliography are presented as follows:
- *Journal Article:* Author(s). Title of article. Journal title (abbreviated by Index medicus), year of publication, volume, booklet number, page (from-to). *Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.*
- *Papers from a compendium / digest / collective book:* Author(s). Title. In: Title. Publisher(s). Place of publication, year of publication, page (from to). *Example. Photosensitive epilepsies. In: Epilepticsyndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.*
- *Whole book:* Author(s). Title. Subtitle data. Place of publication, publisher, year of publication, total number of pages. *Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Ce ribrovascular Disease. New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.*
- At references the Latin alphabet is mandatory. If the original posting in the bibliography is in Cyrillic, it must be transliterated into Latin immediately following the original spelling. The transliteration into Latin is carried out in accordance with the Transliteration Act promulgated on 9 March 2009. *Examples: Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov. I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektsionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]*

Българското Дружество по Неврология издава списание Българска Неврология три пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията. Приемат се само непубликувани материали. В списанието се поместват актуална информация, рецензии на статии и книги.

Етични принципи на Българска Неврология

Българска Неврология избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния ѝ вариант; но то може да варира в известна степен. Кои ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани апликации/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че опубликуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на, Българска Неврология за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избирани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Ethical principles of Bulgarian Neurology

Bulgarian Neurology selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's' reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

See also Instructions for authors.

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitutes scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings, which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest, which should be disclosed, include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interests hould be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Bulgarian Neurology to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Българска Неврология се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Bulgarian Neurology seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Рекламиране

Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Българска Неврология.

са всички реклами да идентифицират ясно рекламодателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирането, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Българска Неврология.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Bulgarian Neurology requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам.-редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор – с външен експерт. Главният редактор и зам.-редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ЗОНИЗАМИД (ZONISAMIDE) - НОВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИИТЕ В БЪЛГАРИЯ
В. Божинова, Ив. Миланов *1*

ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА ИСХЕМИЧНИЯ ИНСУЛТ В КОРЕЛАЦИЯ СЪС СУБКЛИНИЧНИ НАХОДКИ ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА
В. Гарабитов *9*

ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ ЗА АНАЛИЗ НА МОТОРНИТЕ ПРОМЕНИ СЛЕД КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ С БАКЛОФЕН И РЕХАБИЛИТАЦИЯ
Е. Милушев, И. Първова, С. Огнянов *14*

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

СИНДРОМЪТ „ЕДНО И ПОЛОВИНА”НА FISHER (FISHER'S "ONE AND A HALF SYNDROME") ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС - ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ
С. Чернинкова, К. Кастрева, Я. Желев, И. Търнев *18*

ПЪРВИ ПОТВЪРДЕН СЛУЧАЙ НА ХЕРЕДИТАРНА ГЕЛСОЛИНОВА АМИЛОИДОЗА В БЪЛГАРИЯ: КЛИНИЧЕН ДОКЛАД И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА
Пл. Антимов, С. Чернинкова, Т. Чамова, О. Асенов, М. Слепцова, С. Атемин, З. Павлова, Т. Тодоров, А. Тодорова, И. Търнев *21*

MEDIAN NERVE GIANT SCHWANNOMA
Kushal Shah, Renish Padshala, Varshesh Shah, Krushi Soladhra, Dharmikkumar Velani, Nazar Imam, Kartik Vala, Viral Sutariya *26*

A RARE CASE OF AN ACUTE ISCHEMIC STROKE PRESENTING AS AN ISOLATED WRIST DROP.
Kathleen Ann B. Pañares *28*

CERVICAL MEDULLOBLASTOMA MIMICKING A NERVE SHEATH TUMOUR IN A CHILD: A RARE EXTRACRANIAL PRESENTATION
Jaimin Modh, Arvind Verma , Renish Padshala, Nazar Imam *30*

CORPUS CALLOSAL SPACE OCCUPYING LESION: AN INSTITUTIONAL EXPERIENCE AND REVIEW OF LITERATURE
Tushar Soni, Kavan Joshipura, Varshesh Shah, Shreyansh Patel *33*

IN MEMORIAM
Проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, д.м.н.
5.02.1940 г. – 18.03.2026 г. *37*

ИНФОРМАЦИИ

XXV Национален конгрес по неврология

28-31 Май 2026 година

Хотел Интрнационал

к.к. Златни пясъци.

CONTENTS

REVIEWS

ZONISAMIDE – A NEW OPTION FOR TREATING OF EPILEPSY IN BULGARIA
V. Bojinova, I. Milanov *1*

ISCHEMIC STROKE LOCALIZATION IN RELATION TO SUBCLINICAL CARDIOVASCULAR FINDINGS
V.Garabitov *9*

ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR ANALYZING MOTOR CHANGES AFTER COMBINED TREATMENT WITH BACLOFEN AND REHABILITATION
E. Milushev, I. Parvova, S. Ognyanov *14*

CLINICAL CASE DESCRIPTION

FISHER'S "ONE AND A HALF SYNDROME" IN MYASTHENIA GRAVIS – A CASE REPORT
S. Cherninkova, K. Kastreva, Y. Jelev, I. Tournev *18*

FIRST CONFIRMED CASE OF HEREDITARY GELSOLIN AMYLOIDOSIS IN BULGARIA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW
Pl. Antimov, S. Cherninkova, T. Chamova, O. Asenov, M. Sleptsova, S. Atemin, Z. Pavlova, T. Todorov, A. Todorova, I. Tournev *21*

MEDIAN NERVE GIANT SCHWANNOMA
Kushal Shah, Renish Padshala, Varshesh Shah, Krushi Soladhra, Dharmikkumar Velani, Nazar Imam, Kartik Vala, Viral Sutariya *26*

A RARE CASE OF AN ACUTE ISCHEMIC STROKE PRESENTING AS AN ISOLATED WRIST DROP.
Kathleen Ann B. Pañares *28*

CERVICAL MEDULLOBLASTOMA MIMICKING A NERVE SHEATH TUMOUR IN A CHILD: A RARE EXTRACRANIAL PRESENTATION
Jaimin Modh, Arvind Verma , Renish Padshala, Nazar Imam *30*

CORPUS CALLOSAL SPACE OCCUPYING LESION: AN INSTITUTIONAL EXPERIENCE AND REVIEW OF LITERATURE
Tushar Soni, Kavan Joshipura, Varshesh Shah, Shreyansh Patel *33*

IN MEMORIAM
Prof. Dr. Stefka Yancheva, DSc
5.02.1940 г. – 18.03.2026 г. *37*

INFORMATION

XXV National Conference of Neurology

May 28-31-2026

Goldan Sands Hotel International

ЗОНИЗАМИД (ZONISAMIDE) – НОВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИИТЕ В БЪЛГАРИЯ

В. Божинова, Ив. Миланов

УМБАЛНП „Св.Наум“ София

ZONISAMIDE – A NEW OPTION FOR TREATING OF EPILEPSY IN BULGARIA

V. Bojinova, I. Milanov

University multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry “St. Naum”, Sofia

ABSTRACT

Modern drug treatment of epilepsy is determined by the indications of anti seizure medications (ASMs), according to their mechanism of action, and in cases of resistant epilepsy drugs with different mechanisms of action are combined. Indications for treatment with Zonisamide, approved by the European Medicines Agency (EMA) are: monotherapy in the treatment of partial seizures, with or without secondary generalization in adults with newly diagnosed epilepsy and adjunctive therapy in the treatment of partial seizures with or without secondary generalization in adult patients and in children over 6 years of age. The grounds for registering Zonisamide as an anticonvulsant drug are double-blind placebo-controlled studies proving the efficacy and safety/tolerability of Zonisamide in adult patients as adjunctive therapy in resistant focal epilepsy or initial monotherapy in focal epilepsy and studies in the real practice. In pediatrics, the registration of Zonisamide for adjunctive therapy in children from 6 to 18 years of age is based on double-blind placebo-controlled studies of efficacy and safety. The conclusions of the studies in adult patients are that Zonisamide as adjunctive therapy in resistant focal epilepsies and as initial monotherapy or adjunctive therapy is effective and safe, with good tolerability. In pediatrics up to 18 years of age, Zonisamide has also been shown to be effective and safe in adjunctive therapy. The advantages of Zonisamide are: multiple mechanisms of action on epileptogenesis, favorable pharmacokinetics with the possibility of once-daily administration, high efficacy, good tolerability, lack of drug interactions, including other ASMs, cardiovascular drugs, anticoagulants, antibiotics, chemotherapy, immunesuppressants, psychiatric, antidiabetic drugs and oral contraceptives.

Key words: focal epileptic seizures; focal seizures with evolution to bilateral tonic-clonic seizures (secondary generalized tonic clonic seizures); anti seizure medications (ASMs); zonisamide, efficacy; safety; drug-related adverse reactions

РЕЗЮМЕ

Съвременното медикаментозно лечение при епилепсиите се определя от индикациите на антигърчовите лекарства (АГЛ) според механизма на действието им, като при резистентните епилепсии се комбинират лекарства с различни механизми на действие. **Индикациите за лечение със Зонизамид** (zonisamide), **одобрени от** Европейската агенция за лекарства (ЕМА) **са:** монотерапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при възрастни с новодиагностицирана епилепсия и допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове със или без вторична генерализация при възрастни пациенти и деца над 6 годишна възраст. Основанията за регистриране на зонизамид като антигърчово лекарство са двойно-слепи плацебо контролирани изследвания доказване на ефективност и безопасност/ поносимост на Зонизамид при възрастни пациенти като допълваща терапия при резистентни фокална епилепсии, проучвания като начална монотерапия при фокална епилепсия и проучвания в реалната практика. В детската възраст регистрацията на **Зонизамид** за допълваща терапия при деца от 6 до 18 г. се основават на двойно слепи плацебо-контролизани изследвания за ефективност и безопасност. Изводите от проучванията за Зонизамид при възрастни пациенти като допълващото лечение при резистентни фокални епилепсии и като начална монотерапия или допълващо лечение са, че е ефективен и безопасен, с добра поносимост. В детската възраст до 18 г. Зонизамид също е доказано ефективен и безопасен при допълваща терапия. Предимство на Зонизамид е множествени механизми на действие върху епилептогенезата, благоприятна фармакокинетика с възможност за приложение еднократно/дневно, високата ефективност, добрата поносимост, липсата на лекарствени взаимодействия, вкл. с **други АГЛ,** лекарства за **сърдечно-съдовата система, антикоагуланти, антибиотици**, **химиотерапия, имуносупресори**, **психиатрични**, **антидиабетни лекарства и** орални **контрацептиви.**

Ключови думи: фокални епилепсии, фокални пристъпи, фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични; антигърчови лекарства (АГЛ); Зонизамид (zonisamide), ефективност, безопасност, лекарствено свързани странични реакции

Епилепсията е социално значимо заболяване с болестност между 2,3 до 22,8 на 1000 според различното икономическо развитие и средна заболяемост около 45 на 100 000 население, като у нас болните са около 50 000. По-висока е заболяемост в детската възраст (120 – 240/100 000), **като 50-60% от епилепсиите започват преди 16 годишна възраст,** а 40% от децата с епилепсия до 3 г. **са с епилептични енцефалопатии** (3, 4, 29). Правилното и своевременно диагностициране и адекватното медикаментзно лечение са от съществено прогностично значение (4, 13, 33). Диагностицирането на епилепсиите включва правилно характеризиране на вида на епилептичните пристъпи, а според техния вид или съчетанието им, наличието на структурни или метаболитни мозъчни увреждания или генетични причини се определя вида на епилепсията/ епилептичния синдром и пациентът се насочва за адекватно лечение- медикаментозно, хирургично, кетогенна диета. Съвременното медикаментозно лечение се базира на индикациите на антигърчовите лекарства (АГЛ) според механизма на действието им, като при резистентните епилепсии се комбинират лекарства с различни механизми на действие (3, 4, 29). Невроизобразяващите изследвания са важни за определяне на симптоматичната причина, а генетичните изследвания- за доказване на генни дефекти, определящи променен метаболизъм или епилептогенеза поради свръхвъзбудимост на определени видове неврони и намалена активност на инхибиторни неврони.

Епилепсиите и епилептичните синдроми според актуалната класификация на Международната лига против епилепсията (ILAE) от 2022 г. се разделят според възрастовото начало и включват епилепсиите и синдромите в неонаталния период и ранната възраст (37), епилепсиите и синдромите в детската възраст (31) и епилепсиите и синдромите **с начало в различна възраст** (26, 17). *ILAE* класификация на епилепсиите и синдромите в неонаталния период и ранната възраст (37) **включва:** I. **Самоограничаващи се епилепсии**: 1. Самоограничаващи се неонатални епилепсии; 2. Самоограничаващи се фамилни неонатални епилепсии; 3. Самоограничаващи се инфантилни епилепсии; 4. Генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+). II. **Етиологично специфични синдроми**: 1. KCNQ2- DEE; 2. **Пиридоксин свързана** DEE 3; **Пиридоксин -5 Фосфатазен дефицит –** DEE; 4. CDKL5- DEE; 5. PCDH19 **епилепсия**; 6. **Глюкозно транспортерен 1 дефицитен синдром** (GLUT 1 DS); 7. **Синдпром на** Sturge-Weber; 8. **Геластични припадъци при хипоталамични хамартоми**. III. **Енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии**: 1. Ранни инфантилни енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии; 2. Епилепсия в кърмаческа възраст с мигриращи фокални пристъпи; 3. Синдром с епилептични инфантилни спазми; 4. **Синдром на** Dravet. *ILAE* класификация на епилепсиите и синдромите в детската възраст (31) включва: I**. Самоограничаващи се епилепсии**: 1. **Самоограничаваща се епилепсия с центротемпорални спайкове**; 2. Самоограничаваща се епилепсия с автономни пристъпи; 3. Детска окципитална зрителна епилепсия; 4. Фотосензитивна окципиталнодялова епилепсия. II. **Генерализирани епилепсии**: 1. **Детска абсансна епилепсия**; 2. Епилепсия с миоклонични абсанси; 3. Епилепсия с миоклонии на клепачите. III. **Епилептични енцефалопатии или енцефалопатии на развитието**: 1. Епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи; 2. Синдром на Lennox–Gastaut; 3. Епилептични енцефалопатии или енцефалопатии на развитието с острие –бавна вълна активация в сън, синдром на Landau Kleffner, атипична бенигнена парциална (фокална) епилепсия в детството; 4. Хемиконвулсия- хе**миплегия синдром**; 5. Епилептичен синдром свързан с фебрилни инфекции (остър енцефалит с рефрактерни, повтарящи се фокални пристъпи, или напредваща енцефалопатия при деца в училищна възраст). *ILAE* класификация на епилепсиите и синдромите **с начало в различна възраст** (26) включва**:** I. **Генерализирани епилепсии с полигенненна етиология**: 1. **Ювенилна абсансна епилепсия**; 2. Ювенилна миоклонична епилепсия; 3. Епилепсия с генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП). II. **Самоограничаващи се фокални епилептични синдроми с комплексно предаване:** 1. **Детска окципитална зрителна епилепсия**; 2. **Фотосензитивна окципиталнодялова епилепсия**. III. **Фокални епилепсии с генетична, структурна или генетично-структурна етиология**: 1. **Свързана със съня хипермоторна (хиперкинетична) епилепсия**- *KCNT1;* 2. **Фамилна мезиална темпоралнодялова епилепсия**; 3. **Фамилна фокална епилепсия с вариабилни фокуси;** 4. **Епилепсия със слухови прояви**; IV. **Комбинирани генерализирани и фокални епилептични синдроми с полигенна етиология, епилепсия с индуциращи се пристъпи при четене**. V. **Епилептични енцефалопатии**: 1. Епилептични синдроми с енцефалопатии на развитието, епилептични енцефалопатии или и двете; 2. Епилептични синдроми с **прогресивни неврологични увреди;** 3. Синдром на Rasmussen; 4. Пр**огресивна миоклонична епилепсия; 5. Фебрилно-инфекциозно свързани епилептични синдроми (**FIRES).

При „енцефалопатии на развитието“ и „епилептичните енцефалопатии” честите епилептични пристъпи и/или ЕЕГ разрядите увреждат невро-психичното развитие и когнитивните функции, а често има и поведенчески промени, аутизъм и двигателни нарушения. **Епилептичните енцефалопатии и енцефалопатиите на развитието често са комбинирани и се диагностицират на базата на клинични, ЕЕГ, структурни, метаболитни и генетични причини, което определя и тяхната комбинирана терапия със АГЛ** (1, 3, 4, 19). При тях често са налице и фокални пристъпи, с еволюция към двустранни тонично-клонични (вторично –генерализирани пристъпи). **Нова концепция за енцефалопатия на развитието и за „епилептична енцефалопатия“ е че епилепсията и забавеното развитие са две състояния с обща етиология (структурни/ метаболитни и генетични причини)**, при което **е необходимо агресивно антиепилептично лечение** с АГЛ с различен механизъм на действие. Медикаментозното лечение на епилепсиите включва монотерпапия или комбинирано лечение с АГЛ с различен механизъм на действие при неефективност от монотерапия. В последните години се изясниха различните отговори на антигърчовото лечение във връзка с генетични причини: **При сходство в клиничната картина, ключова е ролята на генетиката за разбиране на противоположната фармакодинамика е според функционалния ефект на мутацията. Например мутациите (патологични варианти) в** *SCN1A* **гена със загуба на функция** („loss of function“) **на** интерневроните, нормално супресиращи мозъчните клетки за генериране на електрична активност, те не са в състояние да я супресират и **агонистите на** Na+ **йоните канали влошават пристъпите. По-редките** *SCN1A* **варианти със свръхфункция (**„gain-of-function”) в невроните директно се предизвиква електрогенеза и епилептични пристъпии и АГЛ агонистите на Na+ **йоните** канали могат да подобрят пристъпите. Установени са патологични варианти и в калиево-йонните канали *KCNA2*, в калциево-йонните канали *CACNA1A* и в GABRB 3, като в тези случаи лечението с лекарства, агонисти при загуба на функции също влошават епилептичния синдром (5, 18, 24). **В тези случаи новите антигърчови терапии с друг механизъм на действие като Стирипентол** (Stiripentl), Каннабидиол (Cannabidiol), Фенфлурамин (Fenfuramine) **и кетогенна диета имат значима ефективност върху епилептичния синдром.** Последният Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията представя актуалните възможностите за лечение при епилепсиите в България, като включва и лечението със Зонизамид (Zonisamide, ZNS) за лечение на фокални епилептични пристъпи като монотерапия и допълваща терапия над 18 годишна възраст и като допълваща терапия на пациенти над 6 годишна възраст (Таблица 1) (4).

Таблица 1. Антигърчови лекарства за лечение на епилепсиите (синдромите) и епилептичните пристъпи (4)

Вид епилепсия (синдром) епилептични пристъпи	**I избор** Монотерапия	**Алтернативна монотерапия или политерапия**
Първично-генерализирани (идиопатични/генетични) епилепсии/ генерализирани припадъци		
Тонично-клонични припадъци	CBZ, PHT, VPA	CZP, LTG, LEV, OxCBZ, PB, TGB, TPM, Clobazam**
Атонични пристъпи	VPA	LTG, CZP
Абсанси	VPA, ESM	CZP, LTG, TPM
миоклонични пристъпи	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Clobazam** Кортикостероиди
Ювенилна миоклонична епилепсия	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Clobazam**
Фокални епилепсии / фокални епилептични пристъпи		
Фокални пристъпи	CBZ, VPA	CZP, Cenobamate**, Clobazam**, GBP, LCM, LTG, LEV, OXC, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV, ESL, ZNS
Фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични (вторично –генерализирани пристъпи)	CBZ, PHT, VPA	CZP, Cenobamate**, Clobazam**, GBP, LCM, LTG, LEV, OXC, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV, ESL, ZNS
Идиопатични фокални (Роландова и окципитални)	CBZ, VPA, OXC	CZP, GBP, LTG, LEV, Clobazam**, ZNS
Епилептични енцефалопатии/ енцефалопатии на развитието		
Синдром с инфантилни спазми (синдром на West)	ACTH, VPA	CZP, LTG, TPM, VGB**
Синдром на Lennox-Gastaut	LTG, TPM, VPA	CBZ, CZP, PB, PHT, Rufinamide*, Cannabidiol* с Clobazam**, Fenfluramine*
Синдром на Dravet (SMEI)	VPA,TPM	LEV, Stiripentol*, Cannabidiol* с Clobazam**, Fenfluramine*
Епилептична енцефалопатия с CSWS или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)	VPA, ESM	LEV, бензодиазепини, Clobazam**, кортикостероиди

– АГЛ**, разрешени за монотерапия и допълваща терапия: CBZ (carbamazepine); CZP (clonazepam); ESM (etosuximide)**; **GBP (gabpentin)** над 12 г. монотерапия, над 6 г. допълваща терапия); **ESL (eslicarbazepin)** над 18 г. монотерапия, над 6 г. допълваща терапия); **LTG** (lamotrigine) над 2 г.; **LEV (levetiracetam)** над 16 г. за монотерапия, над 1 месец за политерапия**; LCM (lacosamide) над 4 г.; OXC (oxcarbazepine)**; **PHT (phenytoin)**; **PB (phenobarbital)**; **TPM (topiramat)** над 2 г.; **VPA (valproate); ZNS (zonisamide) над 18 г, като монотерапия, над 6 г. като допълваща терапия.**

– АГЛ **разрешени само за допълваща терапия: PGB (pregabalin)** над 18 г.; **TGB (tiagabin)** над 12 г., когато други подходящи лекарствени комбинации са се оказали незадоволителни или не са поносими; **BRV (brivaracetam)** над 2 г.

– **Класически** АГЛ**: CBZ (carbamazepine); CZP (clonazepam); ESM (ethosuximide), PHT (phenytoin); PB (phenobarbital); VPA(valproate)**

– Нови АГЛ: GBP (gabapentin); ESL (eslicarbazepine); LTG (lamotrigine); LCM (lacosamide); LEV (levetiracetam); OXC (oxcarbazepine); PGB (pregabalin); TGB (tiagabine); TPM (topiramate); Rufinamide*- за синдром на Lennox-Gastaut; **Stiripentol*-** за синдром на Dravet; **BRV – Brivaracetam** над 2 г.; **CBD (Cannabidiol)*** при епилептични пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години; **CBD (Cannabidiol)*** в комбинация с Clobazam** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; **FFL (Fenfluramine)***- при синдром на Dravet **и синдром на Lennox-Gastaut** при пациенти ≥ 2 години, **Cenobamate**- при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г.; ZNS (Zonisamide)** за лечение на **ВГТКП (ФДТКП)** при възрастни и деца над 6 г.

<u>* По Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ</u> и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти:

*** Rufinamide** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut

*** Stiripentol** за лечение на синдром на Dravet

*** Cannabidiol** в комбинация с Clobazam** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; *** Cannabidiol** при лечение на пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години

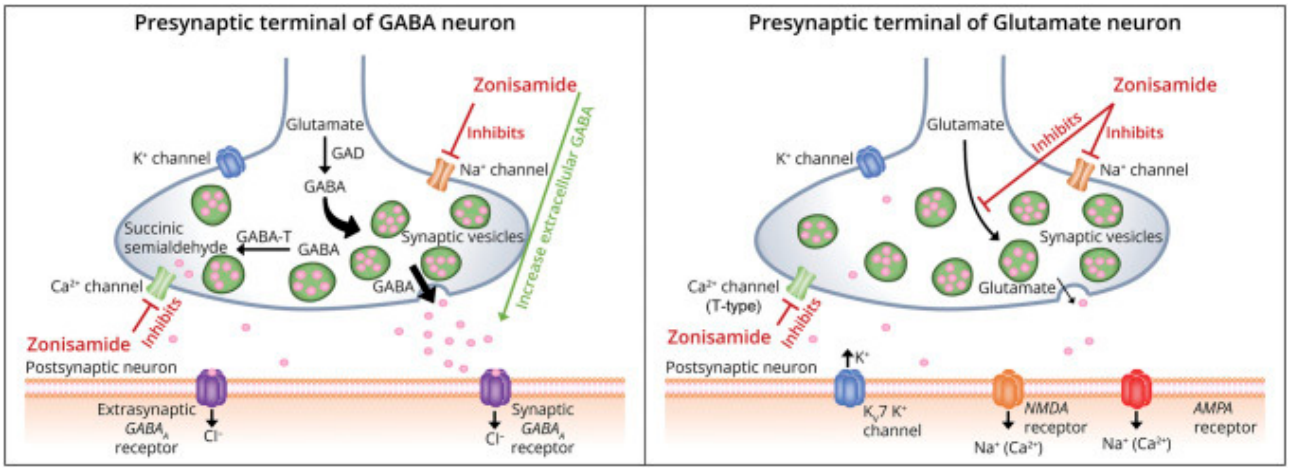
***Fenfluramine-** при синдром на Dravet **и синдром на Lennox-Gastaut** при пациенти ≥ 2 години

<u>Регистрирани от ЕМА:</u>**

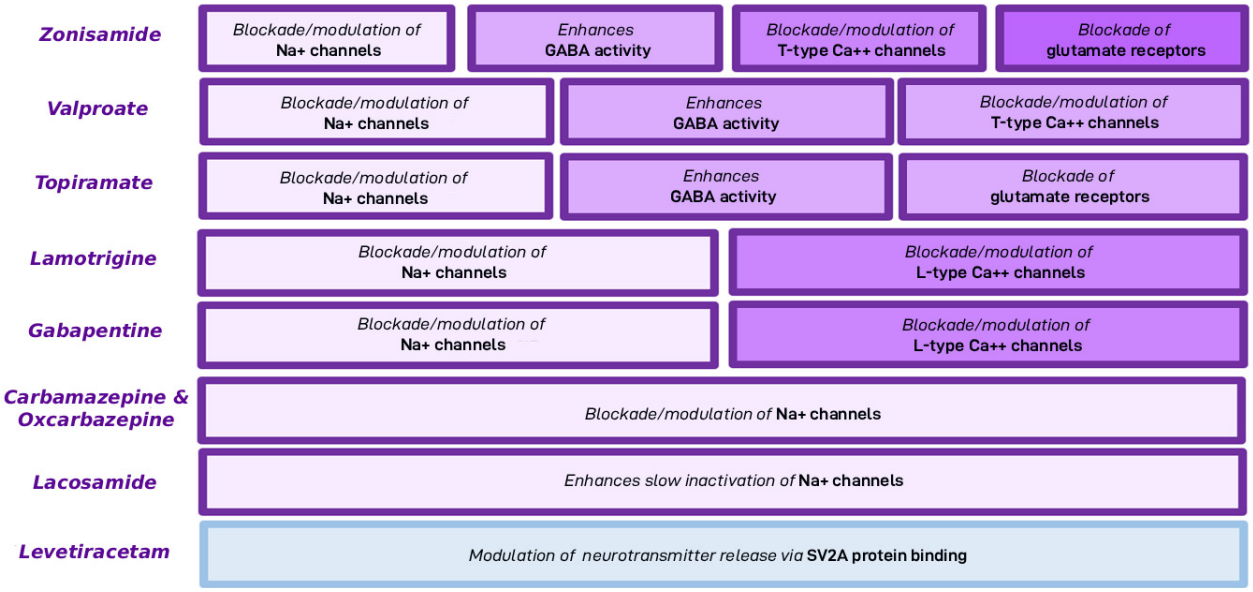
Clobazam** за лечение на абсанси, ГТКП, миоклонии, синдром на Dravet и синдром на Lennox- Gastaut; **Nitrazepam**** за лечение на синдром на West; **Sulthiam**** за лечение на фокални пристъпи; **Vigabatrin**** за лечение на синдром на West; **Cenobamate**- при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г; ACTH** за лечение на синдром на West (епилепсия с епилептични спазми).

Zonisamide (Зонизамид, ZNS) е бензизоксазол аналог, сулфонамид, **от фармакотерапевтична група антиепилептични средства, други антиепилептични средства**

с АТС код: N03AX15. Механизъм на действие е мно- жествен- **блокира волтажнозависимите натриевойонни** (Na^+) канали и Т- тип **волтажнозависимите калциевойонни** (Ca^{2+}) **канали на пресинаптичните терминали на габаергичните (ГАМК** /GABA) **неврони и пренинаптичните терминали на глутаматергичните неврони, чрез което се прекъсване на синхронизираната невронна възбуда, намалявайки разпространението на електрическите разряди и прекъсвайки последващата епилептична активност** (12, 20) (**Фигура 1., Фигура 2**).



Фигура 1. Множествени механизми на действие на Зонизамид (ZNS) върху пресинаптичните натриеви волтажно взависими натриевойонни и калциевойонни канали при габаергичниата и глутаматната трансмисия (12)



Фигура 2. Множествени механизъм на действие на Зонизамид (ZNS) в сравнение с другите АГЛ (20)

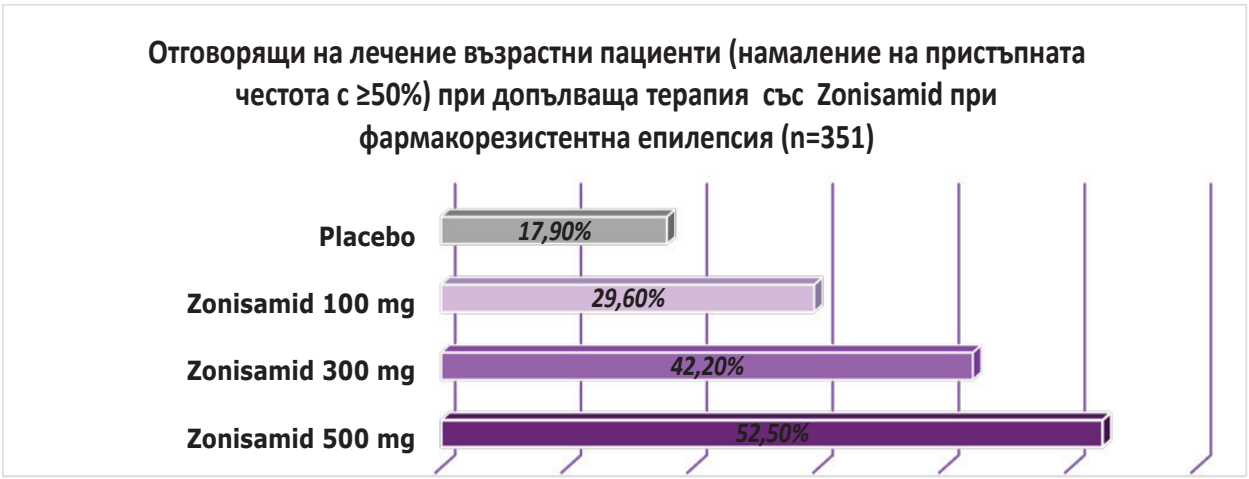
Индикациите за лечение със ZNS, одобрени от Европейската агенция за лекарства (EMA) **са:** монотерапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация при възрастни с новодиагностицирана епилепсия и допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове със или без вторична генерализация при възрастни пациенти и деца над 6 годишна възраст (2). ZNS **е одобрен първоначално в Япония** (1989 г.) и в Корея (1990 г.) **за лечение на различни епилепсия**. През 2000 г. е **одобрен през САЩ като допълваща терапи. През** 2005 г. е **одобрен в Европа като допълваща терапия при фокална епилепсия при възрастни пациенти**, а през 2014 г. е **одобрен и като монотерапия и за новодиагностицирана фокална епилепсия при пациенти над 18 г. след завършили клинични проучвания и при начално и дълготрайно наблюдение при пациенти над 18 годишта възраст** (6, 7); ZNS **е регистриран за допълваща терапия за лечение на пациенти с фокални и вторично генерализирани пристъпи** (фокални пристъпи, с еволюция към двустранни тонично-клонични) **при пациенти на и над 6 г. възраст след завършили клинични проучвания като допълваща терапия при деца с фокална епилепсия** (14,15).

Фармакокинетиката на ZNS **е благоприятна поради:** 1. **Бърза почти пълна резорбция на** ZNS **след перорално приложение с пикови концентрации в серума и плазмата за 2 до 5 часа след приложение** с **бионаличност приблизително на** 100%, без **повлияване от приема на храна при доза *от 100-400 mg веднъж дневно***; 2. **Биотрансформация чрез метаболизира основно чрез редуктивно разцепване на бензизоксазоловия пръстен на основното вещество чрез CYP3A4 до образуване на 2-сулфамоилацетилфенол**. 3. **Елиминиране за около 60 часа при липсата на CYP3A4 индуктори.** 4. **Флуктуациите в концентрациите в серума или плазмата в дозовия**

интервал са малки. Тези факти определят възможността за еднократен дневен прием на лекарството и комбинациите с други АГЛ в дози 200-500 мг/дневно.

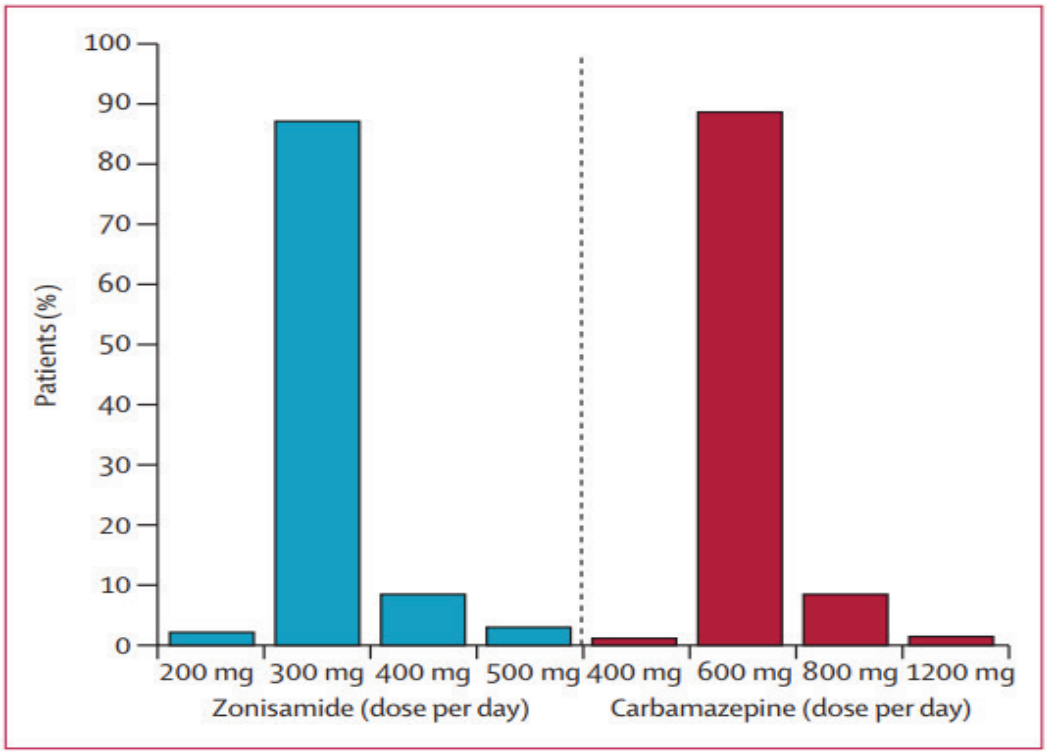
Проведени са редица клинични проучвания за доказване на ефективност и безопасност/ поносимост на ZNS при възрастни пациенти като допълваща терапия при резистентни епилепсии (6, 11), като начална монотерапия (7)) и проучвания в реалната практика (9, 10, 16). В рандомизирано плацебо контролирано проучване на ZNS за лечение на фармакорезистентни фокални епилептични пристъпи (11) при 203 пациента с от 20 центъра в САЩ е изследвана ефикасността му като допълваща терапия и отговорът според различни дози в сраннение с плацебо. Дозата на ZNS е повишавана със 100 mg/дневно всяка седмица до 400 mg/дневно и е оценена е ефективността при лечение с 400 mg/дневно на 4-та, 8-ма и 12-та седмици. ***При*** лечението със ZNS в доза 400 mg/дневно, средната редукция на пристъпната честота на всички пристъпи е 40.5% в сравнение с плацебо групата- 9% ($p = 0.0009$), а с над ≥50% редукция на пристъпната честота (responder rate) са 42% от пациентите. Резултатите са доза- зависими: При 100 mg/дневно с редукция на пристъпите са 20.5% ($p = 0.038$ в сравнение с плацебо); при доза 200 mg/дневно редукцията на средната пристъпна честота е 24.7% ($p = 0.004$ в сравнение с працебо). Странични реакции при лечението със ZNS, различаващи се от плацебо групата са загуба на тегло, сомнолентност, безапетитие, атаксия. Отпадането поради странични реакции при лечение със ZNS (10%) не се различава от плацебо групата (8.2%). Авторите обощават, че ZNS е ефективен при допълваща терапия при пациенти при пристъпи с фокално начало, като минималната ефективна доза е 100 mg/дневно, но 400 mg/дневно е по-ефективна доза.

Основанията за регистрацията на ZNS за монотерапия и допълваща терапия при възрастни пациенти над 18 г. от Европейската агенция за лекарства (EMA) се основават на следните клинични проучвания: При клиничното проучване на Brodie, M. и съавт., 2005 (6) – двойно-сляпо плацебо контролирано изследване при пациенти с фармакорезистентни фокални епилепсии като допълваща терапия се демонстрира доза-зависим ефект на ZNS при приложението му в дози 100 mg, 300 mg, или 500 mg/дневно (2:1:1:2) като допълваща терапия. След 6 седмичното титриране на ZNS пациентите се проследяват след това 18 седмици, като е отчетена е честотата на отговорилите на лечението (с ≥50% редукция на пристъпната честота), както и безопасността и поносимостта. **При лекуваните със** ZNS 351 **пациенти с фармакорезистентна епилепсия** в сравнение с плацебо групата се отчита по-добър ефект при по-високите дози (500 mg/дневно) с редукция на комплексните парциални пристъпи с 51.2% в сравнение плацебо- 16.3% ($p < 0.0001$) и по-висока честота на отговорилите на лечението (респондери) спрямо плацебо групата на всички видове фокални пристъпи, вкл. и простите и комплексни фокални- 52.3% срещу 21.3%, $p < 0.001$. (Фигура 3). Обобщението на анализа от проучването за ZNS е, че при дози 500 mg/дневно и 300 mg/дневно се доказва статистически значимо по-висок ефект в сравнение с плацебо групата за редукция на пристъпната честота на всички типове епилептични припадъци, вкл. на простите фокални пристъпи и комплексните парциални пристъпи с доказан статистически значим доза-зависим ефект ($p < 0.0001$). Най-честите нежелани странични реакции в проучването са сомнолентност, замаяност, гадене по време на фазата на титриране и главоболие и фарингит след това. Авторите правят заключение, че ZNS приложен като допълваща терапия при пациенти с фокални епилептични пристъпи е с доза-зависим добър ефект, с доказана ефективност и добра поносимост.

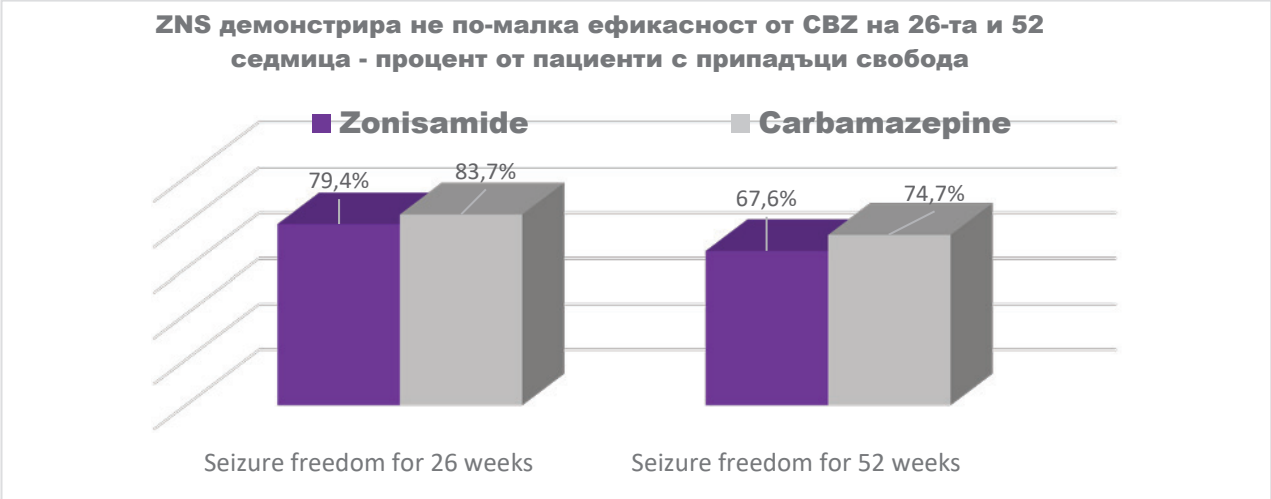


Фигура 3. Доза- зависим ефект на ZNS при възрастни пациенти с фармако-резистентни фокални епилептични пристъпи в двойно-сляпо плацебо-контролирано изследване (6)

В **рандомизирано, двойно-сляпо, проучване за ефикасност при възрастни пациенти с новодиагностицирана фокална епилепсия, вкл. при млади пациенти (средно ~36 години) се** сравнява ефикасността на ZNS като монорапия при фокални епилепсии при възрастни пациенти в сравнение с Карбамазепин **с удължено действие** (CBZ- CR). ZNS **е дозиран средно** 300 мг (200-500 мг) **еднократно/ дневно в сравнение с** CBZ-CR 600 mg (400-1200 mg) (**Фигура 4 а**) (7); **Анализът на резултатите при общо 456 пациенти (223 на лечение със** ZNS и 233 – на CBZ- CR) **установява подобна ефективност за преустановяване на епилептичните пристъпи в продължение на** 26 **седмици** (79.4% от ZNS **срещу 83.7% от** CBZ) **и на пациентите без пристъпи за** 52 седмици (67.6% **от** ZNS **срещу 74.7% от** CBZ) (**Фигура 4 б**). **Подобни са и нежеланите лекарствени реакци, обусловили преусановяване на лечението.**



Фигура 4 а. Сравнение на ефикасността на Зонизамид и Карбамазепин с удължено действие при възрастни пациенти с фокална епилепсия (7)



Фигура 4 б. Честота на възрастните пациенти, които са без пристъпи при лечение със Зонизамид и с Карбамазепин като монотерапия при фокална епилепсия на 26 седмица и 52 седмица (7)

Добри резултати от приложението на ZNS **се установяват и в реалната практика от приложението му при възрастни пациенти с фокална епилепсия като монотерапия** в **проучването SANAD-II** (23) **и в мета-анализ** (25) **в сравнение с други АГЛ и като допълваща терапия в проучване** OZONE (Франция) при 428 **пациента** (10), в **проучването ZOOM (Германия и Скандинавия)** (16), както и **в други проучвания като монотерапия и допълващо лечение** (9). **В проучването SANAD-II** – рандомизирано несляпо клинично проучване в реалния живот (23) в продължение на 24 месеца са наблюдавани 990 пациенти и се сравнява се ефикасността на ZNS, LEV и LTG като монотерапия за новодиагностицирана фокална епилепсия. **Включени са пациенти, лекувани с** LTG (n=330), LEV (n=332) или ZNS (n=328). ITT анализът включва всички участници, а PP **анализът включва 324 участници приемащи** LTG, 320 участници **при лечение приемащи** LEV **и** 315 участници **приемащи** ZNS. Ефикасността се оценява чрез **времето без пристъпи до 12-месечна ремисия**. ZNS ***отговаря на критериите за не по-малка ефикасност спрямо*** LTG, ***а*** 12-**месечната ремисия е била по-добра** с LTG **отколкото** LEV **и** ZNS. **Авторите на проучването SANAD-II предлагат е** ZNS **за монотерапия като** първа **линия за фокални припадъци**. **Обяснява се, че средната доза ZNS в проучването е била относително ниска (247 mg при пациенти, които са останали на терапия, и 277 mg при тези, които са я прекратили поради лош контрол на припадъците), докато дозите на другите две лекарства са били в съот-**

ветствие с препоръчителните им дози (съответно 222 mg и 267 mg за LTG и 1440 mg и 2214 mg за LEV). Тъй като крайната поддържаща доза е била решение на участващия клиницист, възможно е резервите относно дозирането на ZNS да са повлияли на общите резултати от това проучване. В **метанализ на пациенти, лекувани като монотерапия** за фокални пристъпи (прости и комплексни парциални и вторично-генерализирани) или генерализирани пристъпи (ГТКП, абсанси, миоклонии) **с** 12 АГЛ към 2017 г. (CBZ, PHT, VPA, PHB, OxCBZ, LTG, GBP, TPM, LEV, ZNS, ESL и LCM се установява се подобна ефективност на ZNS с OXC, TPM, GBP, LEV и LCM при фокалните епилептични пристъпи (25). **При сравнителни проучвания срещу** GBP, LTG, LEV, VPA, TPM, ZNS, **OXC,** ESL и LCS, **е установено, че CBZ е по-ефективен или еднакво ефективен с другите АГЛ за много видове припадъци, ZNS е определен като ефективен като CBZ с благоприятна дългосрочна безопасност и поддържане на ефикасност за лечение на фокални припадъци при възрастни** (12). **В проучването** OZONE (Франция) **при** 428 **пациента установява значително подобрение при допълваща терапия на** ZNS **към** CBZ, към LTG, **към** LEV, **и към** VPA (10). ZNS е титриран до доза 300 mg/дневно. Преди въвеждането на ZNS, средната пристъпна честота е 16.0 пристъпа/месечно. Тя се редуцира до 8.7 пристъпа/месечно при първата визита и до 7.1 пристъпа/месечно при втората визита. При първата визита отговарящите на лечението с над 50% редукция на пристъпите са 61.9%, а пациентите без пристъпи са 31.1%, а при втората визита отговарящи на лечението с над 50% редукция на пристъпите са 65.9 %, а 25.6% са без пристъпи при втората визита, което е значимо (p<0.05) за всички типове пристъпи, освен за простите фокални пристъпи, Честотата на отговарящите на лечение е >60% за всички анализирани подгрупи. Делът на пациентите без пристъпи при комбинацията с 2 лекарства е статистически значим (p=0.007). По време на титрирането при 106 пациента (24.8%) има поне една странична реакция, но най-честата странична реакция е сомнолентността **(**5.1%), последвана от умора (15 пациента (14%), загуба на тегло при 14 (13%), уморяемост при 11 (10%); при 3 пациента (2.8%) има сериозна нежелана странична реакция. По време на продължаващото при 95 пациента (22.2%) има поне една странична реакция, като; най-честа е сънливостта при 18 пациента (4.21%), загуба на тегло при 17 (4%), по-рядко астения или възбудимост. ZNS не уврежда костните структури при възрастни (9, 22). В заключение от анализа на проучването в ежедневната практика ZNS се използва в комбинация с други АГЛ за лечение на фокални епилепсии с прости, комплексни пристъпи и с еволюция към двустранни тонично-клонични пристъпи (вторично генерализирани) при възрастни е ефективен за постигане на контрол на епилептичните припадъци и подобрява качеството на живот, а поносимостта е добра. **Ефикасността на** ZNS **се установява чрез високия процент на пациенти, задържащи се продължително време на лечението (**retention rate). **В ZOOM проучването (Германия и Скандинавия)** при 90 **пациента** лечението със ZNS **се задържа над** 6 месеца при добавянето му като ***първа допълваща терапия***: при комбинация в VPA- 78.9%, при комбинация с LTG- при 92.9%, при комбинация с LEV- при 78.6% при комбинация с CBZ ***или*** O***XC***– при 88% (16). **В редица проучвания се установява, че** ZNS е с високи нива на задържане на лечението при сравнение с другите АГЛ като LTG, LEV, TPM, O***X***C (8, 21). Например от лекуваните със ZNS 128 пациента 60% **остават на лечение със** ZNS повече от 2 години (**Таблица 2**) (8), **а причини за спирането са били гадене или нефролитиаза**. **От 148 пациента с епилепсия монотерапия или допълваща терапия със** ZNS 66.1% продължават лечението над 1 г., а 55.1% – над 6 г. при проследяването (22).

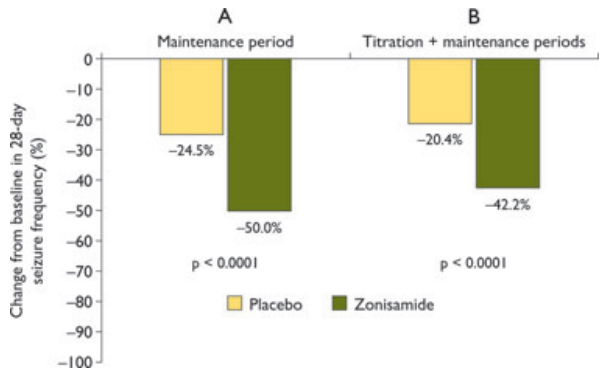
Таблица 2. Задържате на лечение (retention rate) на различните АГЛ за 2 години (8)

	LEV (n=196)	**LTG** (n=251)	**OXC** n=97)	**TPM** (n=156)	**ZNS** (n=128)	**Общо** (n=828)
Продължават лечение над 2 г.	105 (53.6%)	186 (74.1%)	57 (58.8%)	69 (44.2%)	77 (60.2%)	494 (59.7%)
Преустановили лечение	91 (46.4%)	65 (25.9%)	40 (41.2%)	87 (55.8%	51 (39.8)	334 (43.3%)

Обобщено проучванията за ZNS **при възрастни пациенти с фокална епилепсия доказват, че той е ефективен за начална и дълготрайна монотерапия и допълваща терапия** (9, 12, 21, 22, 23, 25, 27, 28) **и е безопасен** (28, 35). ZNS н**яма значителни фармакокинетични ефекти върху терапията с лекарства с** ATC група C- **сърдечно-съдова система при сравнение с** CBZ, OXC, TPM, VPA, PHT **и** PGB (32, 36). Няма лекарствени взаимодействия на ZNS с **други АГЛ, антикоагуланти, наркотици, антибиотици**, **химиотерапевтици**, **имуносупресори**, **психиатрични, наркотичнии**, **антидиабетни лекарства и** орални **контрацептиви.** В заключение от клиничните проучвания и резултатите от реалната практика при възрастни пациенти установяват че ZNS е с благоприятна фармакокинетика: абсорбира бързо (близо 100% абсолютна бионаличност), с пикови концентрации в рамките на 2–4 часа; не се свързва значително с плазмените протеини (40%); метаболизиран чрез различни механизми (ензим CYP3A4, N-ацетилтрансферази, конюгация с глюкуронова киселина) е с много нисък потенциал за фармакокинетични лекарствени взаимодействия; с бъбречно елиминиране, като само 15 – 30% от дозата се елиминира непроменена; елиминационният полуживот е 60 часа или 36 часа с CYP индуктори, което позволява дозиране еднократно/ дневно (12).

Регистрацията на **Зонизамид** за допълваща терапия при деца от 6 до *18 г.* се основава на клиничните проучвания на Guerini R. и съавт. (14,15). При допълваща терапия със ZNS при пациенти с фокална епилепсия в детската възраст в III фаза, двойно сляпо рандомизирано, плацебо-контролирано, мултоцентрово проучване при 207 пациента на възраст от 6 до 17 г., получаващи един или 2 АГЛ, са сравнени ефикасността и поносимостта на ZNS или плацебо (15). ZNS се започва от 1 mg/kg/дневно и се титрира до 8 mg/kg/ дневно в продължение на 8 седмици и продължава наблюдение за 12 седмици. Отчита се ефикасност според отговарящите на лечение пациенти с ≥50% редукция на пристъпната честота спрямо началото в продължение на 12 седмици. Безопасността и поносимоста се оценяват според лекарствено индуцираните нежелани лекарствени реакции (treatment-emergent adverse events, TEAEs). Общо 93 (86.9%) от 107 пациенти, рандомизирани на ZNS и 90 (90.0%) от 100 пациента от плацебо групата са завършили изследването. Честотата на отговарящите на лечението (с ≥50% редукция на пристъпната честота спрямо началото) са 50% от лекуваните със ZNS спрямо 31% на плацебо (p = 0.0044). (Фигура 5) (15). Честотата на нежеланите ле-

карствени реакции е подобна за ZNS и (55.1%) и плацебо (50.0%), с ниска честота на тежките TEAEs (за ZNS 3.7% срещу плацебо- 2.0%), а TEAEs водещи до преустановяване на лечението са 0.9% срещу 3.0%. Нежеланите лекарствени реакции, по-чести при лечението със ZNS спрямо плацебо са понижен апетит (6.5% спрямо 4.0%), снижаване на теглото (4.7% спрямо 3.0%), сомнолентност (4.7% спрямо 2.0%), повръщане (3.7% спрямо 2.0%) и диария (3.7% спрямо 1.0%). Изводът от проучването е че допълващото лечение със ZNS е ефективен и безопасен, с добра поносимост.



Фигура 5. При лечение със зонизамит- среден % редукция на пристъпите в периода на задържане (A) и комбиниран период на титрация и период на задържане на лечението (B) (15)

При продължителното наблюдение на проучването в отворена, продължаваща фаза III, плацебо-контролирано изследване се оценява безопасност/поносимост и ефикасност на дълготрайна допълваща терапия със з ZNS и значението и върху растежа и развитието на деца от 6 до 18 г. с фокална епилепсия (14). След двойно сляпа фаза (2-11 седмици), пациентите, приемали ZNS продължават същата доза, а плацебо- поциентите преминават на лечение със ZNS от 1 mg/kg/day, дневно, титрирано до 8 mg/kg/дневно (максимална доза 500 mg/day). По време на този период на лечение със ZNS (45–57 седмици), дозата е определена според отговора и поносимостта. Безопасността се определя според лекарство зависимите нежелани лекарствени реакции (TEAEs), лабораторните изследвания и клинични прояви. Ефикасността се определя според честотата на отговарящите с ≥50% редукция на пристъпната честота спрямо началото (първична оценка) и свободата от пристъпи през отворения период. Растежът и развитието се определят според Growth and development assessments – по стадии на Tanner, оценка на костната възраст с рентгенография. Приложени са други тестове за развитие / Child Behavior Checklist, School Performance questionnaire, Physician and Parent/Guardian Global Impression of Change и Controlled OralWordAssociation Test (COWAT)/. Общо 99 (68.8%) от 144 деца завършват изследването, а 108 (75.0%) от 144 получаващи ZNS продължават лечението над ≥1 година. Нежелани лекарствени реакции са установени при 39 (27.1%) от 144 пациента, като честотата на сериозните лекарствено- свързаните нежелани лекарствени реакции е ниска (2.1%), както с те са довели до преустановяване на лечението при 2.8%. Лека ацидоза със снижено ниво на бикарбонат >3.5 mM **е** установено при 64 пациента (44.4%); 24 деца (16.7%) са със снижаване на телесното тегло ≥10%. През открития период, 81 (56.3%) от 144 пациента са отговарящи на лечението с над ≥50% редукция на пристъпната честота и 16 (11.1%) от 144 са без пристъпи (отчетена „свобода от пристъпи“). Оценката за развитие по Tanner и костното скелетно развитие на пациентите е нормално. Отчетени са минимални промени за CBCL 6/18 и School Performance scores. Отчита се подобрение- според лекарите – 73.8%, а според родители или отглеждащи – 75.4% според Global Impressions of Change. Обобщените резултати от проучването показват, че допълващата терапия със ZNS е добре поносима и ефикасна за период на поне 1 година от лечение за деца с фокална епилепсия, и е безопасен, без значими нежелани реакции и няма ефекти върху растежа и развитието.

Изводи: За своевременно и адекватно лечение на епилепсиите е необходимо точно диагностициране на епилепсията/епилептичния синдром с ЕЕГ изследване, МРТ на главен мозък и генетични изследвания. Лечението при фокалните пристъпи и фокалните епилепсии може да се провежда монотерапия или комбинирана терапия с АГЛ. Зонизамид е нова възможност за лечение на фокалните епилептични пристъпи и **вторично генерализирани пристъпи (**фокални пристъпи, с еволюция към двустранни тонично-клонични) като монотерапия или допълваща терапия при възрастни пациенти и като допълваща терапия при деца над 6 г. възраст. Предимства на Зонизамид са множествените механизми на действие върху епилептогенезата, благоприятна фармакокинетика с възможност за приложение еднократно/дневно, високата ефективност, добрата поносимост, липсата на лекарствени взаимодействия, вкл. с **други АГЛ,** лекарства за **сърдечно-съдова система, антикоагуланти, антибиотици**, **химиотерапия, имуносупресори**, **психиатрични**, **антидиабетни лекарства и** орални **контрацептиви.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В., Александрова, И. Енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии – диагностициране и възможности за съвременно лечение на синдрома на Dravet и синдрома на Lennox-Gastaut. Българска неврология, 2025, 26, 1, 13–26. [Bojinova,V., Aleksandrova, I.Enchefalopatii na razvitieto I eprleptichni entsefalopatii – diagnostsirane I vazmojnosti za savremeno lechenie na sindroma na Dravet i sindoma na Lennox-Gastaut. Balgarska nevrologia, 2025, 26, 1, 13-26].
2. Зонизамид. Кратка характеристика на продукта.[Zonisamide. Kratka harakteristika na produkta].
3. 3. Миланов, Ив., Божинова, В. Фармакотерапевтично ръководство за лечение на неврологичните заболявания. София, 2024, 1012 с.[Milanov,I.,Bojinova,V. Farmakoterapevtichno rakovodstvo za lechenie na nevrologichnite zaboliania, Sofia,2024, 1012 s.]
4. Миланов, Ив., Божинова, В. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Българска неврология, 2026, Допълнение1 [Milanov,I.,Bojinova,V. Natsionalen consensus za diagnostika I lechenie na epilepsiata. Balgarska nevrologia,2026.27, dopalnenie 1].
5. Absalom, N.L., Liao, V.W.Y., Johannesen, K.M.H., et al. Gain-of-function and loss-of-function GABRB3 variants lead to distinct clinical phenotypes in patients with developmental and epileptic encephalopathies. Nature Communications, 2022, 13, 1.
6. Brodie, M.J., Duncan, R., Vespignani, H., Solyom, A., Bitenskyy, V., Lucas, C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. Epilepsia, 2005, 46, 1, 31–41.
7. Baulac, M., Brodie, M.J., Patten, A., Segieth, J., Giorgi, L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy. Lancet Neurology, 2012, 11, 7, 579–588.
8. Chung, S., Wang, N., Hank, N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. Seizure, 2007, 16, 4, 296–304.
9. Doğan, E.A., Genç, E., Genç, B.O., Erdoğan, C. Efficacy, tolerability, and retention rates of zonisamide in older adult patients with focal-onset epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2017, 76, 19–23.

10. Dupont, S., et al. Management and monitoring of patients treated with zonisamide: the OZONE study. Epileptic Disorders, 2013, 15, 3, 278–288.
11. Faught, E., Ayala, R., Montouris, G.G., Leppik, I.E., et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. Neurology, 2001, 57, 10, 1774–1779.
12. Gidal, B.E., Resnick, T., Smith, M.C., Wheless, J.W. Zonisamide: a comprehensive, updated review for the clinician. Neurology: Clinical Practice, 2024, 14, 1, e200210.
13. Guerrini, R., Conti, V., Mantegazza, M., Balestrini, S., Galanopoulou, A.S., Benfenati, F. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. Physiological Reviews, 2023, 103, 1, 433–513.
14. Guerrini, R., Rosati, A., Bradshaw, K., Giorgi, L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy. Epilepsia, 2014, 55, 4, 568–578.
15. Guerrini, R., Rosati, A., Segieth, J., Pellacani, S., Bradshaw, K., Giorgi, L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. Epilepsia, 2013, 54, 8, 1473–1480.
16. Hamer, H., Baulac, M., McMurray, R., Kockelmann, E. Retention, dosing, tolerability and patient-reported seizure outcome of zonisamide as add-on treatment. Seizure, 2016, 34, 66–73.
17. Hirsch, E., French, J., Scheffer, I.E., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes. Epilepsia, 2022, 63, 6, 1475–1499.
18. Jiang, X., Raju, P.K., D'Avanzo, N., et al. CACNA1A mutations and developmental epileptic encephalopathies. Epilepsia, 2019, 60, 9, 1881–1894.
19. Kalser, J., Cross, J.H. The epileptic encephalopathy jungle. Current Opinion in Neurology, 2018, 31, 2, 216–222.
20. Khateb, M., Bosak, N., Herskovitz, M. The effect of anti-seizure medications on the propagation of epileptic activity. Frontiers in Neurology, 2021, 12, 674182.
21. Kim, D.W., Choi, K., Moon, H.S., Oh, J. Long-term retention rate of zonisamide in patients with epilepsy. Clinical Neuropharmacology, 2014, 37, 5, 133–135.
22. Koo, L.D., Nam, H. Effects of zonisamide monotherapy on bone health. Epilepsia, 2020, 61, 10, 2142–2149.
23. Marson, A., Burnside, G., Appleton, R., et al. The SANAD II study. The Lancet, 2021, 397, 10282, 1363–1374.
24. Møller, R.S., Wuttke, T.V., Helbig, I., et al. Mutations in GABRB3. Neurology, 2017, 88, 5, 483–492.
25. 25. Nevitt, S.J., Sudell, M., Cividini, S., Marson, A.G., Tudur Smith, C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, 4, CD011412.
26. Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., et al. ILAE classification of epilepsy syndromes with onset at a variable age. Epilepsia, 2022, 63, 6, 1443–1474.
27. Rudakova, I.G., Belova, Y.A., Kotov, A.S., Romanova, M.V. Zonisamide monotherapy in routine clinical practice. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii, 2019, 119, 11, 80–87.
28. Sarkis, R.A., Nicolas, J., Lee, J.W. Tolerability of lacosamide or zonisamide in elderly patients. Seizure, 2019, 49, 1–4.
29. Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., et al. ILAE classification of the epilepsies. Epilepsia, 2017, 58, 512–521.
30. Specchio, N., Curatolo, P. Developmental and epileptic encephalopathies. Brain, 2021, 144, 1, 32–43.
31. Specchio, N., Wirrell, E.C., Scheffer, I.E., et al. ILAE classification of epilepsy syndromes with onset in childhood. Epilepsia, 2022, 63, 6, 1398–1442.
32. Steffel, J., Collins, R., Antz, M., et al. EHRA practical guide on NOACs. Europace, 2021, 23, 1612–1676.
33. Syrbe, S. Developmental and epileptic encephalopathies – therapeutic consequences of genetic testing. Medizinische Genetik, 2022, 34, 3, 215–224.
34. Syrbe, S., Hedrich, U.B.S., Riesch, E., et al. KCNA2 mutations and epileptic encephalopathy. Nature Genetics, 2015, 47, 4, 393–399.
35. Trinka, E., Giorgi, L., Patten, A., Segieth, J., et al. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients. Acta Neurologica Scandinavica, 2013, 128, 422–428.
36. Zaccara, G., Lattanzi, S., Cincotta, M., Russo, E. Drug treatments in patients with cardiac diseases and epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica, 2020, 142, 37–49.
37. Zuberi, S.M., Wirrell, E., Yozawitz, E., et al. ILAE classification of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants. Epilepsia, 2022, 63, 6, 1349–1397.

Адрес за кореспонденция:
проф. В.Божинова
УМБАЛНП „Св.Наум“
София 1113, ул. „Д-р Любен Русев“ 1,
e-mail: vsbojinova@abv.bg

Address for correspondence:
Prof. Veneta Bojinova
Multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry "St. Naum"
1113 Sofia, 1, Louben Roussev str.
E-mail: vsbojinova@abv.bg

ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА ИСХЕМИЧНИЯ ИНСУЛТ В КОРЕЛАЦИЯ СЪС СУБКЛИНИЧНИ НАХОДКИ ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА

В. ГАРАБИТОВ[1,2]
1 – Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД, Пловдив,
2 – Катедра по Неврология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

ISCHEMIC STROKE LOCALIZATION IN RELATION TO SUBCLINICAL CARDIOVASCULAR FINDINGS

V.Garabitov[1,2]

1 – Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv
2 – Clinic of Neurology, UMHAT „St. Georgi", Plovdiv, Bulgaria

ABSTRACT

The main mechanisms underlying ischemic cerebrovascular events are based on risk factors such as advanced atherosclerosis, atrial fibrillation, and hypercoagulable states. They include thrombosis, embolism, and cerebral hypoperfusion. A clinical challenge often remains when there are unresolved pathogenetic mechanisms of ischemic stroke despite radiologically confirmed infarct localization. This necessitates the implementation of more in-depth investigations of the cardiovascular system.

Electrocardiographic, echocardiographic, Doppler sonographic, and hemodynamic parameters reflect the structural

and functional characteristics of cardiac anatomy, blood vessels, and blood rheology. Deviations in these parameters may have significant prognostic value for the risk of ischemic stroke, its potential volume, and clinical outcome.

The present review analyzes the significance of the relationship between various functional cardiovascular parameters and ischemic stroke localization. Evidence is presented in three main directions: vascular territory, lateralization, and topographic characteristics of ischemic lesions, which demonstrate prognostic correlations with clinically significant abnormalities in cardiovascular parameters.

Atrial fibrillation (AF) is a leading cause of cardioembolic stroke and is predominantly associated with right-sided cortical or subcortical infarctions. Increased left atrial volume index (LAVI) and reduced absolute values of global longitudinal strain (GLS) correlate with larger infarct volume and multifocal localization of the ischemic stroke. Extensive lesions in the anterior cerebral circulation are frequently observed in patients with increased carotid intima–media thickness (CIMT). Insular strokes, particularly right-sided ones, are associated with autonomic dysfunction manifested by reduced heart rate variability (HRV) and impaired nocturnal blood pressure dipping.

Keywords: ischemic stroke, localization, subclinical findings, cardiovascular system

РЕЗЮМЕ

На рисковите фактори напреднала атеросклероза, предсърдно мъждене (ПМ) и хиперкоагулационни състояния най-често са базирани основните механизми за развитие на исхемични мозъчно-съдови инциденти (МСИ) – тромбоза, емболия и мозъчна хипоперфузия. Нерядък клиничен проблем остава наличието на някои неразкрити патогенетични механизми на исхемичните мозъчни инсулти (ИМИ) при доказана локализация на инфаркта от образната диагностика. Това налага превантивно по-задълбочени изследвания върху сърдечно-съдовата система.

Електрокардиографски (ЕКГ), ехокардиографски (ЕхоКГ), доплерсонографски (ДСГ) и хемодинамични показатели отразяват структурните и функционални характеристики на сърдечната анатомия, кръвоносните съдове и реологията на кръвта. Отклоненията в тези показатели могат да имат значима прогностична стойност за риска от развитие на ИМИ, потенциалния му обем и клиничния изход.

Настоящият обзор събира и анализира данни за значимостта на връзката между редица функционални сърдечно-съдови показатели и локализацията на ИМИ.

Относно локализацията на ИМИ са представени доказателства в три направления: съдова територия, латерализация и топографска характеристика на исхемичните лезии, които демонстрират прогностична корелация със значими отклонения в сърдечно-съдовите показатели.

ПМ е водеща причина за кардиоемболичен инсулт и се асоциира предимно с десностранни, кортикални или субкортикални инфаркти. Повишени стойности на индекса на обема на ляво предсърдие (left atrial volume index – LAVI) и ниски (абсолютни) стойности на глобален лонгитудинален стрейн (global longitudinal strein – GLS) корелират с по-голям обем и мултифокална локализация на ИМИ. Обширни лезии в предната мозъчна циркулация са честа находка при пациенти с високи стойности на дебелина на каротидна интима-медиа (carotid intima–media thickness – CIMT). Инсуларните ИМИ, особено десностранните, са свързани с автономна дисфункция, изразена чрез намалена вариабилност на сърдечната честота (ВСЧ) и нарушено нощно понижение на артериалното налягане.

Ключови думи: исхемичен мозъчен инсулт, локализация, субклинични находки, сърдечно-съдова система

Исхемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е заболяване, свързано с висока смъртност и значима инвалидизация. Огнищните неврологични симптоми при мозъчните инфаркти зависят от етиологията, патогенезата, засегнатия басейн и големината на инфаркта.

През годините, с цел систематизация, са съставяни и допълвани различни класификации на ИМИ. От 1993 година насам повечето учени използват предложената от Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) класификация, която разграничава ИМИ на 5 основни групи според тяхната етиология:

- Тромбоза или емболия, свързани с атеросклероза на големи артерии (large-artery atherosclerosis);
- Кардиоемболизъм (cardioembolism – high-risk / medium-risk);
- Оклузия на малки съдове (small-vessel occlusion – lacune);
- Инсулт с друга изяснена етиология (stroke of other determined etiology);
- Инсулт с неизяснена етиология – криптогенен инсулт (stroke of undetermined etiology) (1).

Наличието на корелация между локализацията на ИМИ и тяхната етиология е широкодискутирана тема с диагностично значение. Множество проучвания се стремят да отговорят на въпроса доколко големината и териториалното разпределение на мозъчните инфаркти насочват към подлежащия патогенетичен механизъм. Установяването на подобна връзка би подобрило стратификацията на риска и би подпомогнало избора на оптимален диагностичен алгоритъм.

Paciaroni и сътрудници (21) отбелязват, че свързаните с атеросклероза процеси „тромбоза или емболия“ на големи артерии са водеща причина за мозъчни инфаркти: 40,9% в територията на цялата средна мозъчна артерия (СМА); 35,7% – повърхностни инфаркти в територията на СМА (35,7%) и вододелни инфаркти – 68,2%.

Разпределението на исхемичните зони при кардиоемболичните инфаркти е както следва: 28,8% за територията на цялата СМА, 29,4% – повърхностни супратенториални инфаркти и 36,8% – малкомозъчни инфаркти. Най-честата предполагаема причина за дълбоки мозъчни инфаркти в територията на СМА (75,0%) и тази на задна мозъчна артерия (ЗМА) (52,1%) е болестта на малките артерии. Сходни данни са публикувани и в Lausanne Stroke Registry: кардиоемболизмът се посочва като най-честа причина за инфаркти в малкия мозък и повърхностни супратенториални лезии и втора по честота причина за инфаркти в територията на предна мозъчна артерия (ПМА) и цялата СМА (5). От всички инфаркти с множествена локализация 20% се дължат на кардиоемболизъм (5). Тези данни подкрепят концепцията, че определени топографски модели на мозъчен инфаркт могат да насочат към конкретен етиологичен механизъм. Въпреки това, припокриването между отделните подтипове остава значително, което налага комплексен диагностичен подход.

За развитие на исхемични МСИ, освен основните причини „тромбоза и емболия“ на мозъчни артерии, важна роля заема хипоперфузионният механизъм. Той е типичен за гранични (вододелни) инфаркти – следствие от системна хипотония, критични проксимални стенози/оклузии, както и от нарушен церебрален авторегулаторен механизъм.

Определянето на подлежащите рискови фактори на МСИ (напреднала атеросклероза, ПМ, хиперкоагулационни състояния, артериална хипертония и други) е важна стъпка в изясняване на етио-патогенетичния механизъм при всеки мозъчно-съдов процес. Въпреки това в около 30-40% от случаите ИМИ се класифицират като инсулти с неизяснена етиология (криптогенен инсулт). През 2014г е въведен терминът "емболичен инсулт с неопределен произход" (Embolic stroke of undetermined source – ESUS) – нелакунарен инфаркт при отсъствие на кардиоемболичен източник или стеноза на кръвоснабдяващата исхемичната зона артерия. Концепцията ESUS подчертава необходимостта от задълбочено кардиологично изследване, включително продължително ЕКГ-мониториране и ехокардиографска оценка за субклинична предсърдна миопатия.

До възникване на ИМИ водят и множество други, сложни патофизиологични и биохимични процеси предизвикващи структурни и функционални изменения в сърдечната анатомия, кръвоносните съдове и реологията на кръвта. Нерядко тези промени предшестват клинично изявено сърдечно-съдово заболяване, и могат да бъдат оценени само с адекватни на причината абнормно отклонени функционални показатели. Наличието на такива находки могат да имат значима прогностична стойност за риска от развитие на ИМИ, потенциалния му обем и клиничния изход. На база използваните функционални диагностични методи могат да бъдат класифицирани в следните групи:

- Електрокардиографски (ЕКГ) промени: епизоди на аритмична сърдечна дейност с висок кардиоемболичен потенциал
- ЕхоКГ показатели, насочващи към предсърдна и камерна дисфункция
- Доплерсонографски (ДСГ) показатели като дебелината на каротидната интима-медиа – белег за субклинична атеросклероза.
- Хемодинамични показатели: вариабилност на сърдечната честота, намалено нощно понижение на артериалното налягане

В настоящия литературен обзор ***локализацията*** на ИМИ се разглежда в три направления: *съдова територия* – предна, средна и задна мозъчни артерии, и вертебробазиларна система; *латерализация* (дясна/лява хемисфера) и *топография* на лезията (кортикални, субкортикални, лакунарни, гранични и мултифокални лезии).

Епизоди на аритмична сърдечна дейност с висок кардиоемболичен потенциал и тяхната връзка с локализацията на ИМИ

Етиопатогенетично между 14-30% от исхемичните инсулти се дължат на кардиоемболизъм. Кардиоемболичните инсулти имат по-тежко клиничното протичане, по-висок риск от ранни и късни усложнения и по-висока смъртност (4). Водеща причина за образуването на емболичен материал заема ПМ. Клинично значим проблем представлява асимптомното или пароксизмално ПМ, което често остава недиагностицирано до момента на настъпване на инсулта (3).

ПМ, открито за пръв път след ИМИ (atrial fibrillation detected after stroke – AFDAS) е отделен подвид ПМ при пациенти с ИМИ, чиято приемна ЕКГ е в синусов ритъм, но в последствие е диагностицирано чрез проактивно мониториране на сърдечната дейност. AFDAS се отличава с по-лека сърдечна коморбидност и по-ниска честота за развитие на последващ МСИ, сравнено с известно ПМ (27). Въпреки това, спрямо пациенти с преживян ИМИ без ПМ, AFDAS е свързано с повишен риск от последващ ИМИ (19). Тези данни подчертават необходимостта от продължително сърдечно мониториране при пациенти с криптогенен или емболичен инфаркт.

Локализацията на ИМИ по съдова територия и ПМ.

Разпределението на честотата на ПМ като рисков фактор за инсулт в различните съдови територии е описано от Maulin и сътр. (16) в регистъра на инсултите в Безансон. 72% от исхемичните лезии са били локализирани в предната циркулация, 14% в задната циркулация и 13% в рамките на множество територии. Важно е да се подчертае, че при повечето пациенти с ПМ са налице и допълнителни съдови рискови фактори, което затруднява еднозначното определяне на кардиоемболичната генеза само въз основа на наличието на аритмия.

Латерализация на кардиоемболичните и аортогенните инфаркти

Според мястото на тромбогенеза, анатомични особености на аортата и мозъчните артерии, може да се предположи, че кардиогенните емболии и аортогенните емболии водят до исхемични инсулти с различна предилекционна локализация.

Kim HJ и сътр. (13) заключват, че *кардиогенните инсулти са с по-често десностранна локализация, докато тези в резултат на аортна или каротидна емболизация са левостранни*. Този извод е базиран на някои анатомични особености на сърдечно-съдовата система. Брахиоцефалната артерия, която кръвоснабдява по-голяма част от дясната голямомозъчна хемисфера (ГМХ), е с по-голям калибър; насочва се възходящо и паралелно на асцендиращата аорта, докато лявата каротидна артерия излиза перпендикулярно на аортната дъга. Тези анатомични и хемодинамични особености могат да обяснят десностранната предилекция на кардиоемболичните инфаркти при пациенти с ПМ.

Аортните плаки са по-често разположени в дисталния сегмент на аортната дъга отколкото в асцендиращата аорта и затова аортогенните плаки лесно се разраняват и образуват тромб, който може да облитерира лявата каротидна или вертебрална артерия и да доведе до левостранен ИМИ. Улцерираните каротидни плаки също са богат източник на мозъчен емболизъм. Поради по-изразения турболентен кръвоток в лявата каротидна система, левостранна локализция на ИМИ е по-вероятна находка при тези пациенти (14).

Латерализация при инсуларни инфаркти и ПМ- механизми на взаимовръзка

Появата на AFDAS се предполага, че е резултат от дисбаланс между симпатиковата и парасимпатиковата активност, често последствие след инфаркт на инсулата, нарушавайки автономната регулация и контрола на мозъка върху присъщата на сърцето автономна нервна система (25). От значение за появата на този подвид ПМ не е само инсуларното засягане, но и страната на неговата увреда. Проучвания показват, че стимулирането на левия инсуларен кортекс има тенденция да предизвиква парасимпатиков сърдечен отговор, докато стимулирането на десния – симпатиков такъв.(8). В проучване на Min J, Young G и сътр. (15) насочено в търсене на слединсултно сърдечно увреждане са проследени пациенти с ИМИ в басейна на СМА. Честотата на новопоявилото се ПМ е по-висока след инсулт в дясна СМА, включващ инсула, отколкото при инсулт със същата локализация, но вляво. *Данните предполагат, че десностранните хемисфериални инсулти водят до повишен риск от развитие на ПМ.*

Топографска характеристика и латерализация на "тихи" мозъчни инсулти при пациенти с ПМ

Не всички мозъчни инфаркти са клинично изявени- т.н. "тихи" мозъчни инсулти (ТМИ). ТМИ се верифицират с невроизобразяващи или патоанатомични методи при отсъствие на анамнестични данни за предходна остра неврологична дисфункция. Този тип инсулти са важен маркер за подлежаща съдова патология и значително увеличават риска от последващ клинично изявен инсулт и когнитивен спад. В голяма част от пациентите с първи ИМИ и ПМ са налични МРТ лезии с давност. Исхемични лезии се откриват и при индивиди с ПМ без анамнеза за инсулт.

Предишни проучвания дават противоречиви доказателства за потенциално хемисферианално предоминиране на исхемичните лезии при пациенти с ПМ и клинично изявен инсулт. В голямо кохортно проучване систематично е анализирано анатомичното разпределение и локализация на ТМИ и клинично изявени мозъчни инфаркти. Според това проучване кардиогенните емболи преференциално засягат дясната ГМХ. Като причина се предполага както съдовата анатомия, така и физическите свойства на сърдечните емболи (т.е. техният размер) (2).

Топографската характеристика на инфарктните зони дава информация за подлежащите механизми на формиране. Кортикални и субкортикални лезии с клиновидна форма предполагат наличие на тромбоемболичен механизъм (6), докато малките дълбоки субкортикални лезии в бялото мозъчно вещество са налични при болест на малките съдове. В контекста на тази концепция се въвеждат два термина, използвани в образната диагностика при описание на ИМИ – големи некортикални или кортикални ифаркти (large non-cortical or cortical infarcts – LNCCIs) и малки некортикални инфаркти (small non-cortical infarcts – SNCI). LNCCIs се приемат, че са в резултат от потенциална емболична или атеротромботична генеза. Към тях се причисляват некортикални лезии с диаметър >20 мм и кортикални инфаркти, независимо от размера им. Под SNCI инфаркти се разбират некортикални лезии с диаметър <20 мм.

Големите кортикални и мултифокални инфаркти са по-характерни за емболичен механизъм, докато малките дълбоки лезии са свързани предимно с микроангиопатия.

Мозъчните лезии при ТМИ са най-често с подкорова локализация в бялото мозъчно вещество. *Докато броят им е почти равномерно разпределен между хемисферите, средният обем на инфарктите значително е по-голям в дясната в сравнение с лявата ГМХ.* Процентът на територията на СМА, засегната от LNCCIs (изчислен чрез съотношението на лезионалните воксели на съдова територия на пациент) е значително по-голям в дясното, отколкото в лявото полукълбо (2). Подобни резултати посочва и проучването the European Atrial Fibrillation Trial. От 985 пациенти с ПМ, 14% са с ТМИ на КТ. Лезиите засягат в по-голяма степен ДГХ (9). Дясностранната предилекция може частично да обясни честото „клинично мълчание" на инфарктите при ПМ, тъй като дяснохемисферианалните синдроми нерядко протичат с по-неспецифична или по-трудно разпознаваема симптоматика.

В свое проучване Raghavan и сътр. (22) също показват, че честотата на ТМИ е по-голяма в дясното полукълбо в сравнение с тази в лявото полукълбо. Данните, събрани от Stroke Data Bank показват, че откритите исхемични лезии, по-големи от 1 cm, са по-често срещани в дясна ГМХ и са предимно повърхностни, разположени във фронталния и париеталния дял (7). Неразпознаването на тези "тихи" инфаркти създава риск от подценяване на подлежащия кардиоемболичен процес.

Ехокардиографски параметри, насочващи към предсърдна и камерна дисфункция

Предсърдната миопатия се дефинира като „всяка структурна, архитектурна, контрактилна или електрофизиологична промяна на предсърдията, способна да предизвика клинично значими последици" (11). Тя стои в основата на предсърдни аритмии (ПМ, предсърдно трептене), предсърдна тромбогенеза, предсърдна недостатъчност и атрио-вентрикуларна дисфункция. Съвременната концепция за „атриална кардиопатия" разширява разбирането за кардиоемболизъм, като поставя акцент върху структурното и функционално ремоделиране на лявото предсърдие като самостоятелен рисков фактор, дори при отсъствие на изявено ПМ. Степента на тежест на предсърдната миопатия се определя на база интегриране на ехокардиографски показатели като атриална геометрия, биомаркери и електрофизиологични промени (11).

Индексът на обема на ляво предсърдие (left atrial volume index – LAVI), измерен ехокардиографски е важен показател с прогностична стойност. Той отразява обема на лявото предсърдие, стандартизиран спрямо телесната повърхност. LAVI дава информация за структурното ремоделиране на ляво предсърдие и хронично повишеното пълнещо налягане на лява камера. Дилатацията на ляво предсърдие повишава риска от тромбогенеза и кардиоемболизъм. Структурни промени в сърдечните кухини могат да предхождат ПМ и да участват в патомеханизмите на появата му. Наличието на увеличен LAVI при пациенти с ESUS подкрепя хипотезата за субклинична атриална кардиопатия като потенциален емболичен източник. Ning Y и сътр. (17) заключват, че предсърдната миопатия се среща значително по-често при пациенти с ИМИ, класифициран като ESUS, от колкото при такива с инсулт, причинен от атеросклероза на големи атрерии или болест на малките съдове.

Топографската характеристика на инфаркта и предсърдна и камерна миопатия.

Имайки предвид, че кардиоемболичните инсулти се асоцират с големи по обем инфарктни обеми, а предсърдната миопатия е пусков механизъм на кардиогенен емболизъм, Homssi и сътр. (12) потвърждават в своето проучване, че големи кортикални мултифокални мозъчни инфаркти са по-често срещани при пациенти с по-високи стойности на LAVI.

Ехокардиографски стрейн рейт техники се утвърдиха през последните години като чувствителен метод за оценка на левокамерна функция. Глобален лонгитудинален стрейн (global longitudinal strein – GLS) отразява процентното скъсяване на миокардните влакна по дългата ос на лявата камера (от база към върха) по време на камерната систола и се отчита като отрицателна стойност (норма ≤ -18%). GLS превъзхожда традиционните маркери като фракция на изтласване при откриването на субклинични ранни промени на сърдечната функция. Високите му абсолютни стойности (по-негативни) предполагат добър миокарден контрактилитет и запазени хемодинамични компенсаторни механизми на церебрална перфузия при пациенти с ИМИ. Ниските абсолютни стойности на GLS се асоциират с по-голям инфарктен обем, независимо от съдовата територия. Проучване на Ozkan и сътр, (20) отчита позитивна корелация между високите абсолютни стойностите на GLS и клиничния изход на пациентите с ИМИ оценен чрез Rankin scale на 1 месец след инцидента. Тези данни предполагат, че субклиничната камерна дисфункция може да повлияе не само риска от инсулт, но и неговата тежест и възстановителен потенциал.

Доплерсонографски показатели за субклинична атеросклероза

Цветна дуплекс доплерова сонография на каротидни артерии е метод, интегриран в стандартния диагностичен алгоритъм при острите ИМИ. Субклиничната атеросклероза на каротидните артерии се определя от дебелината на каротидната интима-медиа (carotid intima–media thickness – CIMT), наличието на атеросклеротични плаки и асимптомна стеноза. Повишената стойност на CIMT се приема като ранен маркер на системна атеросклероза и е независим предиктор за бъдещи съдови събития. Ролята на CIMT в етиологичната класификация на инсулта е обект на редица проучвания. На база проучване на Sievering и сътр. (24) включващо 800 пациенти с ИМИ най-високи стойности на CIMT се откриват при пациенти с инсулти, причинени от атеросклероза на големи артерии, последвани от такива в резултат от оклузия на малките съдове, кардиоемболичен инсулт, криптогенен инсулт и инсулт с друга изяснена етиология. Ogholoh и сътр. (18) изследват връзката между обема на инфарктната зона чрез МРТ при пациенти с подостър ИМИ и стойностите на CIMT. Тези резултати показват, че субклиничната каротидна атеросклероза не само увеличава риска от инсулт, но и корелира с неговата тежест. Отнесено към териториалния басейн честотата на ИМИ е значимо по-висока в предна мозъчна циркулация, което се обяснява с анатомично произхождащите от вътрешната сънна артерия магистрални клонове. Липсва статистически значима разлика в честотата на ИМИ в дясна ГМХ и лява ГМХ.

Хемодинамични параметри

Вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ) – физиологичното колебание във времеви интервали между последователни сърдечни удари, измерена чрез RR интервали, отразява адаптационните възможности на автономна сърдечна регулация. Намалената ВСЧ се приема като индиректен маркер за автономна дисфункция и е свързана с повишен сърдечно-съдов риск. Според Sposato и сътр. (25) ръководно място в автономната регулация на сърдечния ритъм заема инсуларната кора. Проучване на Seifert и сътр. (23) показва, че намалената ВСЧ е по-изразена при пациенти със засягане на десния инсуларен кортекс. Пациентите с ИМИ с намалена ВСЧ се асоцират с по-тежък функционален дефицит, повишена смъртност и слединсултни усложнения (26).

Подобни патофизиологични механизми обусляват появата на “non dipping profile” на артериалното налягане при пациенти след прекаран десностранен хемисфериален ИМИ. В резултат на автономна дисфункция и превалиране на симпатикова еферентация нощното понижение на артериалното налягане е по-малко от 10% от средното дневно артериално налягане. Настъпва нарушение в циркадния ритъм на артериалното налягане и изразена вариабилност в стойностите му, което е рисков фактор за последици като левокамерна хипертрофия, микроваскуларни увреждания и ускорена атеросклероза. Gao и сътр. (10) доказват връзката между нощната хипертония и болест на малките съдове. При пациенти с намалено нощно понижение на артериалното налягане честотата на лакунарните инфаркти и ТМИ е най-голяма.

Събраната информация относно поставената цел на настоящия обзор показа, че засегнатата съдова територия, латерализацията и топографската характеристика на исхемичния мозъчен инсулт могат да насочат към подлежащия патогенетичен механизъм.

Предсърдното мъждене е водеща причина за кардиоемболизъм. То нерядко протича асимптомно. Откриването на неизвестно досега ПМ след инсулт е важна сърдечно-съдова находка за риска от последващ МСИ. Десностранните кортикални и мултифокални лезии, особено при ангажиране на инсулата, следва да насочват към търсене на субклинична аритмия чрез продължително ЕКГ-мониториране. Установяването на ТМИ е предпоставка за провеждане на разширен скрининг за кардиоваскуларни рискови фактори, с подчертано внимание върху ПМ.

Предсърдната и камерна миопатия също е пусков механизъм за кардиоемболизъм. Съществува корелация между степента на нейната тежест (изразена с високи стойности на LAVI и ниски абсолютни стойности на GLS) и обема на мозъчните инфаркти. Субклиничните ехокардиографски промени могат да предшестват клинично изявеното сърдечно заболяване и да имат прогностична стойност.

Най-богат източник на некардиогенен емболизъм са улцерирани каротидни плаки и аортните плаки в дисталния сегмент на аортната дъга. Левостранна локализация на ИМИ е по-вероятна находка при тези пациенти. Тежестта на субклиничната атеросклероза на каротидните артерии (отразена чрез повишен CIMT) не само увеличава риска от исхемичен инсулт, но и е свързана с по-обширни лезии в предна мозъчна циркулация.

Инсуларните инфаркти, особено десностранните, се асоцират с централна автономна дисфункция, изразена чрез намалена ВСЧ и редуцирано нощно понижение на артериалното налягане. Дълбоки малки субкортикални лезии в бялото мозъчно вещество са типични при болест на малките съдове. Основен рисков фактор при тези пациенти е неразпозната своевременно и лекувана артериална хипертония.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обобщение, разпознаването на характерни топографски модели на ИМИ и активното търсене на субклинични сърдечно-съдови показатели (продължително ЕКГ-мониториране, ехокардиография със стрейн анализ, доплерсонография на каротидни артерии и оценка на автономната функция) представляват основа за индивидуализиран диагностичен подход и оптимизирана вторична профилактика.

Благодарности: Настоящият обзор е част от финансиран и утвърден за изпълнение проект ДПДП 06/2024 към Медицински факултет на МУ-Пловдив, класиран след провеждане на вътреуниверситетски конкурс “Докторантски и постдокторантски проекти- 2024”.

КНИГОПИС

1. Adams, H.P. Jr., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., Marsh, E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke, 1993, 24, 1, 35–41.
2. Altermatt, A., Sinnecker, T., Aeschbacher, S., Springer, A., Coslovsky, M., Beer, J., Moschovitis, G., Auricchio, A., Fischer, U., Aubert, C.E., Kühne, M., Conen, D., Osswald, S., Bonati, L.H., Wuerfel, J. Right hemispheric predominance of brain infarcts in atrial fibrillation: a lesion mapping analysis. J Stroke, 2022, 24, 1, 156–159.
3. Andrew, N.E., Thrift, A.G., Cadilhac, D.A. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke. Neuroepidemiology, 2013, 40, 227–239.
4. Arboix, A., Alió, J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. Curr Cardiol Rev, 2010, 6, 3, 150–161.
5. Bogousslavsky, J., Van Melle, G., Regli, F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke, 1988, 19, 9, 1083–1092.
6. Bogousslavsky, J. Topographic patterns of cerebral infarcts. Cerebrovasc Dis, 1991, 1, Suppl 1, 61–68.
7. Chodosh, E.H., Foulkes, M.A., Kase, C.S., Wolf, P.A., Mohr, J.P., Hier, D.B., Price, T.R., Furtado, J.G. Jr. Silent stroke in the

NINCDS Stroke Data Bank. Neurology, 1988, 38, 11.
8. Constantinescu, V., Detante, O., Matei, D., et al. Cortical lateralization and cardiac autonomic control: insights from insular stroke and epilepsy. Arch Clin Cases, 2017, 4, 3, 154–168.
9. EAFT Study Group. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. Neurology, 1996, 46, 1, 159–165.
10. Gao, Y., Deng, W., Sun, J., et al. Association of nocturnal blood pressure patterns with lacunes and enlarged perivascular spaces. Front Neurol, 2022, 13, 879764.
11. Goette, A., Kalman, J.M., Aguinaga, L., Akar, J., Cabrera, J.A., Chen, S.A., Chugh, S.S., Corradi, D., D'Avila, A., Dobrev, D., Fenelon, G., Gonzalez, M., Hatem, S.N., Helm, R., Hindricks, G., Ho, S.Y., Hoit, B., Jalife, J., Kim, Y.H., Lip, G.Y.H., Ma, C.S., Marcus, G.M., Murray, K., Nogami, A., Sanders, P., Uribe, W., Van Wagoner, D.R., Nattel, S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Europace, 2016, 18, 10, 1455–1490.
12. Homssi, M., Balaji, V., Zhang, C., Shin, J., Gupta, A., Kamel, H. Association between left atrial volume index and infarct volume in ischemic stroke. Front Neurol, 2023, 14, 1265037.
13. Kim, H.J., Song, J.M., Kwon, S.U., et al. Right-left propensity and lesion patterns between cardiogenic and aortogenic cerebral embolisms. Stroke, 2011, 42, 8, 2323–2325.
14. Meyer, J.S., Muramatsu, K., Shirai, T. Cerebral embolism as a cause of stroke and transient ischemic attack. Echocardiography, 1996, 13, 513–521.
15. Min, J., Young, G., Umar, A., et al. Neurogenic cardiac outcome after acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31, 12, 106859.
16. Moulin, T., Tatu, L., Vuillier, F., Berger, E., Chavot, D., Rumbach, L. Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes. Cerebrovasc Dis, 2000, 10, 261–271.
17. Ning, Y., Wei, M., Song, W., Luo, G. Atrial cardiopathy biomarkers and prognosis in embolic stroke of undetermined source. Front Cardiovasc Med, 2022, 9, 829361.
18. Ogholoh, O.D., Enyi, A.C., Idowu, B.M., et al. Magnetic resonance imaging infarct volume correlates with carotid intima-media thickness. J West Afr Coll Surg, 2024, 14, 1, 17–25.
19. Ozdemir, H., Sagris, D., Lip, G.Y.H., Abdul-Rahim, A.H. Stroke in atrial fibrillation and other atrial dysrhythmias. Curr Cardiol Rep, 2023, 25, 5, 357–369.
20. Ozkan, M., Tatar, S., Tokgöz, O.S. Diastolic global longitudinal strain and acute ischemic stroke. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25, 383.
21. Paciaroni, M., Silvestrelli, G., Caso, V., et al. Neurovascular territory involved in different etiological subtypes of ischemic stroke. Eur J Neurol, 2003, 10, 361–365.
22. Raghavan, S., Graff-Radford, J., Scharf, E., et al. Symptomatic versus silent brain infarctions on magnetic resonance imaging. Front Neurol, 2021, 12, 615024.
23. Seifert, F., Kallmünzer, B., Gutjahr, I., et al. Neuroanatomical correlates of severe cardiac arrhythmias in acute ischemic stroke. J Neurol, 2015, 262, 5, 1182–1190.
24. Sievering, E.M., Grosshennig, A., Kottas, M., et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness. Eur Stroke J, 2023, 8, 3, 738–746.
25. Sposato, L.A., Chaturvedi, S., Hsieh, C.Y., Morillo, C.A., Kamel, H. Atrial fibrillation detected after stroke and transient ischemic attack. Stroke, 2022, 53, 3, e94–e103.
26. Tang, S., Xiong, L., Fan, Y., et al. Stroke outcome prediction by blood pressure variability, heart rate variability, and baroreflex sensitivity. Stroke, 2020, 51, 4, 1317–1320.
27. Wang, R., Macha, K., Haupenthal, D., et al. Acute care and secondary prevention of stroke with newly detected versus known atrial fibrillation. Eur J Neurol, 2022, 29, 7, 1963–1971.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Виктор Гарабитов
Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД,
Бул. „Пещерско шосе" 66, Пловдив, България
email: viktor.garabitov2@gmail.com,
тел. 0899946935
ORCID ID https://orcid.org/0009-0000-6299-6630.

Address for correspondence
D-r Viktor Garabitov
Clinic of Neurology, UMHAT „Sv. Georgi" EAD, 66, Peshterско Shosse Blvd.Plovdiv, Bulgaria
email: viktor.garabitov2@gmail.com,
phone: +359899946935
ORCID ID https://orcid.org/0009-0000-6299-6630.

ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ ЗА АНАЛИЗ НА МОТОРНИТЕ ПРОМЕНИ СЛЕД КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ С БАКЛОФЕН И РЕХАБИЛИТАЦИЯ

Е. Милушев[1], И. Първова[2], С. Огнянов[3]

1 – УМБАЛНП „Св. Наум", София
2 – УМБАЛ „Св. Анна", гр. София
3 – СУ „Кл. Охридски"

ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR ANALYZING MOTOR CHANGES AFTER COMBINED TREATMENT WITH BACLOFEN AND REHABILITATION

E. Milushev[1], I. Parvova[2], S. Ognyanov[3]

1 – UMBALNP „St. Naum", Sofia
2 – St. Anna University Hospital, Sofia
3 – SU „Kl. Ohridski"

ABSTRACT

This article analyzes modern approaches to the treatment and objective assessment of spasticity, emphasizing the combined use of baclofen and rehabilitation procedures, and with the help of artificial intelligence (AI) an attempt is made to objectify and analyze motor changes. Spasticity is a complex syndrome and is the result of damage to the central nervous system. It is characterized by increased muscle tone, limited range of motion, and gait disturbances, leading to significant functional limitation.

Pharmacological treatment with baclofen, a selective agonist of GABA-B receptors, is established as a therapeutic standard. The oral form is used as a first-line treatment, but adverse

drug reactions may limit its use. Intrathecal administration has demonstrated higher efficacy in severe forms of spasticity, providing a significant reduction in muscle tone and improvement in motor function.

Rehabilitation is a major component of comprehensive treatment, including muscle strength exercises, stretching, and functional training, with proven effects on coordination, motor control, and functional independence. Robotic rehabilitation systems, in turn, enable the execution of standardized and controlled motor patterns.

Traditional clinical assessment methods, such as ROM and Modified Ashworth Scale, are characterized by subjectivity and limited sensitivity to dynamic changes. In this context, AI-based technologies, including pose recognition algorithms and 3D modeling, enable objective and quantitative analysis of motor parameters.

The integration of pharmacological treatment, rehabilitation, and AI-based analysis outlines a new paradigm in spasticity management, aimed at optimizing the therapeutic effect and implementing personalized treatment strategies.

Keywords: spasticity, baclofen, rehabilitation, artificial intelligence, gait analysis, motor function

РЕЗЮМЕ

Настоящата статия анализира съвременните подходи за лечение и обективна оценка на спастичността, като акцентира върху съчетаното приложение на баклофен и рехабилитационни процедури, а с помощта на изкуствен интелект (AI) се прави опит за обективизация и анализ на моторните промени. Спастичността представлява комплексен синдром и е в резултат от увреждане на централната нервна система. Характеризира се с повишен мускулен тонус, ограничен обем на движение и нарушения в походката, водещи до съществено функционално ограничение.

Фармакологичното лечение с баклофен, който се явява селективен агонист на GABA-B рецепторите е утвърден като терапевтичен стандарт. Пероралната форма се използва като първа линия, но нежелани лекарствени реакции могат да ограничат приложението и. Интратекалното приложение демонстрира по-висока ефективност при тежки форми на спастичност, осигурявайки значимо редуциране на мускулния тонус и подобрение на моторната функция.

Рехабилитацията е основен компонент на комплексното лечение, включващ упражнения за мускулна сила, стречинг и функционално обучение, с доказан ефект върху координацията, двигателния контрол и функционалната независимост. Роботизираните рехабилитационни системи от своя страна изпълнението на стандартизирани и контролирани двигателни модели.

Традиционните клинични методи за оценка, като ROM и Modified Ashworth Scale се характеризират със субективност и ограничена чувствителност към динамични промени. В този контекст AI-базираните технологии, включително алгоритми за разпознаване на поза и триизмерно моделиране дават възможност за обективен и количествен анализ на двигателните параметри.

Интеграцията на фармакологично лечение, рехабилитация и AI-базиран анализ очертава нова парадигма в управлението на спастичността, насочена към оптимизиране на терапевтичния ефект и прилагане на персонализирани лечебни стратегии.

Ключови думи: спастичност, баклофен, рехабилитация, изкуствен интелект, анализ на походката, моторна функция

В клиничната практика спастичността често се разглежда като комплексен феномен, който включва не само невrофизиологични механизми, но и вторични промени в мускулите, сухожилията, ставите и двигателните модели. Тя е едно от най-честите и функционално ограничаващи последствия от увреждането на централната нервна система в резултат на нарушен баланс между възбудни и инхибиторни механизми със (17) съдова, травматична, автоимунна и др. етиология. Клинично се проявява с повишен мускулен тонус до ригидност, водеща до мускулни контрактури, ограничаване обема на движенията на крайниците, нарушаване на походката и намалена функционалност на човека. Всичко това затруднява активното участие на пациентите и очаквано не се получават желаните резултати от провеждащата се рехабилитация (18). Следователно за постигането на реално удовлетворителни терапевтични резултати е необходимо да бъде приложен мултимодален подход: фармакологичен, рехабилитационен и обективизация на двигателната функция използвайки съвременни технологии.

За намалява хиперактивността на стреч-рефлексите и съответно намаляване на спастицитета, като средство на избор при провеждането на фармакологичното лечение са миорелаксантите, един от които е баклофена – селективен агонист на GABA-B рецепторите потискайки моно- и полисинаптичната активност в гръбначния мозък (23). Според проведено изследване (6) пероралният баклофен е ефективен при умерена до тежко изразена спастичност, но неговата употреба често е ограничена от появата на странични реакции като сънливост, мускулна слабост и когнитивни нарушения.

Оралният баклофен е утвърдена първа линия терапия при спастичност с различна етиология, характеризираща се с необходимост от индивидуализиран титрационен режим поради централното действие и краткия елиминационен полуживот. Терапията обичайно започва с ниска начална доза (5 mg 2–3 пъти дневно), последвана от постепенно увеличаване на интервали от 3–7 дни до постигане на оптимален клиничен ефект и добра поносимост (31, 32). При повечето пациенти ефективният диапазон е между 30 и 80 mg дневно, разпределен в няколко приема, като по-бавно титриране е подходящо при възрастни пациенти и при комбинирана централно действаща терапия (9).

Оралната форма позволява гъвкаво комбиниране с други терапевтични подходи, включително аналгетици, антиконвулсанти и рехабилитационни стратегии, което я прави приложима при комплексни клинични състояния с мускулен хипертонус и болка (9, 33). Освен при неврологична спастичност, баклофенът намира място и като адювантна терапия при болезнени мускулни спазми в областта на гърба, особено когато мускулният компонент допринася за симптоматиката, като може да подобри функционалността и качеството на живот (33, 34).

Въпреки доказаната терапевтична ефективност при пациенти с изразена или генерализирана спастичност прилагания перорално баклофен понякога е с незадоволителен резултат за разлика от интратекалното му приложение. Интратекалното приложение на баклофен (ITB) се явява значителен напредък при лечението на пациенти с изразена спастичност. Резултата от проведен мета-анализ (26) показва, че ITB довежда до по-значимо намаляване на спастичността при пациенти прекарали инсулт в сравнение с пероралното му приемане. От извършен анализ на получените резултати от (20) ITB при деца с церебрална парализа се установява значимо редуциране на спастичността и подобряване на моториката. Тези резултати са в съответствие с по-ранни изследвания (2, 21), показващи, че

ITB е ефективен при пациенти със изразена спастичност, неповлияваща се от пероралното му приемане. Предимството на ITB е възможността за достигане на висока концентрация от медикамента в гръбначно-мозъчната течност при минимални странични ефекти.

Освен върху мускулния тонус, ITB подобрява походката (15) при пациенти с постинсултна дистония, изразяващо се в увеличена дължина на крачката, по-добра синхронност и симетрия. Ефективността на оралния баклофен върху походката е описана като умерена и клинично значима при пациенти с множествена склероза, изразяваща се в подобрение по отношение на скоростта и намалени усилия при предвижване (25). Подобни резултати са докладвани и при пациенти след прекаран мозъчен инсулт, където се подобрява баланса и функционалната мобилност (12). Електрофизиологични изследвания от своя страна отчитат повишаване прага на стреч-рефлекса и по-добра модулация на мускулната активност по време на движение (5).

Логично е ефектът от прилагането на ITB върху походката да не е универсален, тъй като тя зависи от множество фактори – степента на мускулна слабост, наличието на контрактури и индивидуалните двигателни модели. Някои пациенти показват значително подобрение в пространствено-времевите параметри на походката, докато при други промяната в мускулния тонус не води до функционално подобрение. Това подчертава необходимостта от комбиниране на фармакологичното лечение с провеждането на индивидуално съобразена рехабилитация.

Рехабилитацията остава ключов компонент в лечението на спастичността и функционалното възстановяване. Установено е, че упражненията извършвани срещу съпротивление подобряват двигателната активност след прекаран инсулт, независимо от наличието на спастичност (1), което опровергава традиционното схващане, че довеждат до увеличаване на спастичността. Изследването на кинематичните характеристики на хемипаретичната походка при пациенти прекарали инсулт и извършения анализ на получените резултати (24) подчертават необходимостта от провеждането на целенасочени рехабилитационни процедури за подобряването и. Авторите регистрират намалена скорост, асиметрия, ограничен обем на движение в тазобедрената и колянната става и компенсаторни и заместителни движения, които често се задълбочават при липса на адекватна терапия.

Други автори (28) с цел намаляване на спастичността, препоръчват провеждането на рехабилитация, включвайки стречинг, функционални упражнения и обучение в ходене. Коментира се факта, че рехабилитацията трябва да бъде индивидуализирана и съобразена с определения при първичния клиничен преглед рехабилитационен потенциал на пациента. За целта се отчитат специфичните моторни дефицити, степента на спастичност, функционалност и поставените на тази база от лекуващия рехабилитационен екип функционални цели. В този контекст рехабилитацията не се разглежда само като средство за намаляване на спастичността, но и като възможност за подобряване на двигателния контрол, координацията и функционалната независимост на пациента.

Роботизираната рехабилитация представлява ново направление, което комбинира традиционните лечебни методи с технологичните иновации. Редица автори (11, 7) описват значително подобрение на походката при пациенти след прекаран мозъчен инсулт провеждайки роботизираната рехабилитация с Lokomat. Тази иновативна технология дава възможност за еднотипно многократно повтарящи се, контролирани и симетрични движения, които подпомагат моторното обучение и невромускулната пластичност. Роботизираните системи демонстрират потенциала си извършвайки прецизно дозиране на натоварването, контрол на движението и обективна оценка на напредъка, което ги прави ценен инструмент в съвременната рехабилитация.

Намаляването на мускулния тонус в резултат на приема на баклофен осезаемо улеснява изпълнението на активните упражнения включени в рехабилитационната програма (18, 8, 30). Отчитат се по-добри функционални резултати при комбинирането на миорелаксант и рехабилитация в сравнение с прилагането само на първите (9, 10).

Традиционно чрез клинична скала се извършва оценка по отношение обема на движение в ставите /Range of Motion-ROM/, а за степента на изразеност на спастичността – скала за оценка на изразеност на спастичността (Modified Ashworth Scale – MAS) (3). И при двата използвани клинични теста преценката е субективна и чрез тях не могат да се регистрират слабо изразени промени. Клиничните методи за изследване твърде често не са в състояние да отчитат и динамичните аспекти на движенията (16). Това е от съществено значение, тъй като при пациенти с изразена спастичност, малките отклонения от нормата в получените резултати с ROM могат да бъдат клинично значими, но трудно измерими. Тези ограничения по отношение на диагностиката изискват използването на обективни и възпроизводими регистриращи методи.

През последните години разработването на изкуствения интелект (AI) се утвърди като обективен инструмент за анализ на движенията, походката и ROM. Разработеният OpenPose — алгоритъм (4) за разпознаване на човешка поза в реално време, откриващ ключови точки по повърхността на тялото, лицето, ръцете и стъпалата се явява един от най-известните и широко използвани методи за детайлен анализ на позата и движенията на човека. Използват се невронни мрежи за идентифициране на ставни позиции в помощ на клиничен и изследователски анализ на стойката, походката и двигателните модели на човека. Точността на метода и възможността за използване на видеозаписи го правят много подходящ за при провеждането на рехабилитация.

Иновация се явява реалистичния параметричен 3D модел на човешката форма и движение чрез използването на сравнително малък брой параметри и на базата на хиляди 3D сканирания SMPL (Skinned MultiPerson Linear Model) (19). Този метод позволява виртуална триизмерна реконструкция на тялото и предоставя детайлна информация за ставните ъгли, кинематичните вериги и пространствените взаимоотношения между отделните сегменти. Това има голяма диагностична стойност при пациенти със спастичност довела до нарушена моторика и трудни за анализ използвайки традиционните клинични тестове. Този анализ позволява идентифицирането на специфични двигателни дефицити, които не са видими при двуизмерен анализ.

Приложението на AI в клиничната практика е представено по убедително начин извършвайки анализ на походката при деца с церебрална парализа (14) подпомогнат от deep learning – подполе на машинното обучение, използващо многослойни невронни мрежи, за разпознаване на сложни модели в данни – от изображения и звук до текст и поведение. Получените резултати убедително показват, че AI може да идентифицира патологични модели на движение с голяма точност, явявайки се инструмент за обективизация и стандартизация. При проведено валидиращо изследване (27) чрез 2D видеоанализ, базиран на pose estimation се установява, че той може да бъде използван за клинични цели с висока точност. Това е особено важно за рехабилитационни центрове, които не разполагат с триизмерни лаборатории за движение. Съществува възможността видеозаписи от смартфон да се комбинират с AI алгори-

тми и да бъдат използвани като информация за надежден анализ на походката (13).

С помощта на AI-базирани алгоритми могат да се изчисляват ставни ъгли с точност, сравнима с лабораторни системи, което подчертава потенциала на AI за клинична употреба (29). Това е особено важно при пациенти с изразена в различна степен спастичност, при които малките отклонения в ROM могат да бъдат клинично значими. В направен литературен обзор (22) се прави ретроспекция относно развитието на внедрени през времето методи за анализ на движенията на човека – от конструирани механични устройства и оптични системи до съвременни базирани на AI технологии. Авторите подчертават, че бъдещето на анализа на движенията е свързано с интеграцията на AI, носими устройства и мобилни технологии, които позволяват непрекъснат мониторинг на пациентите в реално време.

Комбинирането на фармакологично лечение, рехабилитация и базирана на AI двигателна оценка представлява ново направление, което все още не е достатъчно изследвано и докладвано в научната литература. Въпреки че има множество изследвания, които разглеждат отделните компоненти — терапевтичния ефект от използването на миорелаксанти при проявена спастичност, провеждането на рехабилитационни процедури и базираните AI анализи, липсват комплексни модели, които да интегрират тези подходи в единна диагностична и терапевтична рамка. Това създава значителна научна празнина, която е особено важна в контекста на персонализираната медицина. Пациентите със спастичност представляват хетерогенна група, при която ефекта от лечението варира значително в зависимост от етиологията, тежестта на увреждането, съпътстващите заболявания и индивидуалните двигателни модели. В тази връзка AI може да играе ключова роля в оптимизирането на терапевтичните програми. В подкрепа на казаното е съществуващата възможност с помощта на AI анализа да се проследи във времето настъпилата промяна по отношение изявеността на спастицитета след приемане на миорелаксант и степента на повлияване на походката и ROM. Това е особено важно, тъй като клиничните скали като MAS често не отразяват функционалните промени. Пациентът може да има минимална промяна в MAS, но значително подобрение в походката, което AI може да регистрира чрез анализ на пространствено-времевите параметри. Освен това AI анализ е възможно да бъде прилаган за мониторинг на ефекта от провеждането на рехабилитационни процедури. Роботизираните системи за провеждане на рехабилитация (11, 7) разполагат с възможност за комбиниране с AI-базирани системи за анализ на движенията, което предоставя възможност за обективна обратна връзка, както в момента на провеждане на рехабилитацията, така и за проследяване възстановяването на пациента във времето.

Съчетаването на фармакологични, рехабилитационни и съвременни технологични подходи е важно, защото всеки един от тях повлиява по специфичен механизъм двигателната функция на човека. Баклофенът оказва влияние основно върху неврофизиологичните механизми, свързани с повишената възбудимост на мотоневроните. Рехабилитацията въздейства върху мускулната сила, невромускулната пластичност, координацията и функционалните модели на движенията. Изкуственият интелект предоставя възможност за обективизация на тези промени, като дава възможност за количествено регистриране и измерване на ефекта от провеждащата се терапия. Тази триада представлява нова парадигма в управлението на спастичността, която може да доведе до по-прецизни, персонализирани и ефективни терапевтични стратегии.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ada, L., Dorsch, S., Canning, C. Strengthening Interventions Increase Strength and Improve Activity After Stroke. Stroke, 2006.
2. Becker, R., Alberti, O., Bauer, B.L. Continuous Intrathecal Baclofen Infusion in Severe Spasticity. Journal of Neurology, 1997.
3. Bohannon, R.W., Smith, M.B. Interrater Reliability of a Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity. Physical Therapy, 1987.
4. Cao, Z., Hidalgo, G., Simon, T., We,i S.E., Sheikh, Y., OpenPose: Realtime MultiPerson 2D Pose Estimation Using Part Affinity Fields. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2021.
5. Dietz, V, Sinkjaer, T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. Lancet Neurol. 2007,6,725–733.
6. Ertzgaard, P., Campo, C., Calabrese, A. Efficacy and Safety of Oral Baclofen in the Management of Spasticity. Journal of Rehabilitation Medicine, 2017.
7. Fasoli, S., Krebs, H.I., Stein, J. et al. Robotic Therapy for Chronic Stroke. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2003.
8. Francisco, G., McGuire, J. Pharmacologic Management of Spasticity. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics, 2019.
9. Francisco, G., McGuire, J. Poststroke spasticity management. Stroke. 2012, 43, 3132–3136.
10. Gracies, J. Pathophysiology of spastic paresis. Lancet Neurol. 2005, 4, 221–234.
11. Hidler, J., Nichols, D., Pelliccio, M. et al. Multicenter Randomized Clinical Trial of Lokomat Training for Walking Recovery. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2009.
12. Jeon, Y. Effects of baclofen on balance and gait in stroke patients. J Med Pharm Allied Sci. 2023, 12, 6075–6081.
13. Kanko, R., Laende, E., Davis E. et al. Assessment of Gait Using Deep Learning and Smartphone Video. Journal of Biomechanics, 2021.
14. Kidziński,i Ł., Yang, B., Hicks, J. et al. Deep Learning for Gait Analysis in Children With Cerebral Palsy. Nature Medicine, 2020.
15. Kim, K., Lee, J., Park, J. et al. Intrathecal Baclofen Therapy Improved Gait Pattern in a Stroke Patient With Spastic Dystonia. Frontiers in Neurology, 2024.
16. Kwah, L., Herbert, R. Prediction of Spasticity From Passive Stiffness Measurements. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2015.
17. Lance, J. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. Spasticity: Disordered Motor Control. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980.
18. Li, S, Francisco, G. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. Front Hum Neurosci. 2015, 9, 192.
19. Loper, M., Mahmood, N., Romero, J. et al. SMPL: A Skinned MultiPerson Linear Model. ACM Transactions on Graphics, 2015.
20. Masrour, M., Zare, A., Presedo, A., Nabian, M. Intrathecal Baclofen Efficacy for Managing Motor Function and Spasticity Severity in Cerebral Palsy: A Systematic Review and MetaAnalysis. BMC Neurology, 2024.
21. Meythaler, J., DeVivo, M., Hadley, M. Prospective Study on Intrathecal Baclofen for Spastic Hypertonia. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 1996.
22. Mündermann, L., Corazza, S., Andriacchi, T. The Evolution of Methods for the Capture of Human Movement. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2006. Nielsen, J, Andersen, J., Sinkjaer, T. Baclofen increases the soleus stretch reflex threshold during walking in spastic multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2000, 6, 105–114.
23. Olney, S., Richards, C. Hemiparetic Gait PostStroke: Characteristics and Rehabilitation. Gait & Posture, 1996.
24. Orsnes, G., Sørensen, P., Larsen, T., Ravnborg, M. Effect of baclofen on gait in spastic multiple sclerosis patients. Acta Neurol Scand. 2000, 101, 244–248.
25. Park, K., Song, M. Intrathecal Baclofen Injection Efficacy for Spasticity Management in Patients With Stroke: A MetaAnalysis. Brain & Neurorehabilitation, 2024.
26. Stenum, J., Rossi, C., Roemmich, R. TwoDimensional VideoBased Pose Estimation for Gait Analysis: Validation Study. JMIR mHealth and uHealth, 2021.
27. Thompson, A., Jarrett, L., Lockley, L., Marsden, J., Stevenson, V. Clinical Management of Spasticity in Stroke. Clinical Rehabilitation, 2005.

28. Uhlrich, S., Jackson J., Seth A. et al. AIBased Joint Angle Estimation for Clinical Gait Analysis. Gait & Posture, 2022.
29. Ward, A. A summary of spasticity management – a treatment algorithm. Eur J Neurol. 2002, 9,Suppl 1,, 48–52.
30. Baclofen Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency.
31. Becker, W., et al. Baclofen in the management of spasticity. Neurology. 2017.
32. Rekand, T. Clinical assessment and management of spasticity. Acta Neurol Scand Suppl. 2010.
33. van Tulder, M, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2003.

Адрес за кореспонденция
Доц. д-р Емил Милушев
УМБАЛНП „Св.Наум“, София
e.milushev@abv.bg

СИНДРОМЪТ „ЕДНО И ПОЛОВИНА”НА FISHER (FISHER’S “ONE AND A HALF SYNDROME”) ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС – ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ

С. Чернинкова[1], К. Кастрева[1,2], Я. Желев[1,2], И. Търнев[1,2,3]

1 – Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”, София
2 – Катедра по неврология, Медицински Факултет, МУ, София
3 – Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

FISHER’S “ONE AND A HALF SYNDROME” IN MYASTHENIA GRAVIS – A CASE REPORT

S. Cherninkova[1], K. Kastreva[1,2], Y. Jelev[1,2], I. Tournev[1,2,3]

1 – Clinic of Nervous diseases, University Aleksandrovska Hospital, Sofia
2 – Department of Neurology, Medical Faculty, Medical University, Sofia
3 – Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia /

ABSTRACT

Fisher’s “One and a half syndrome” is rare oculomotor lesion characterized by conjugate gaze palsy with contralateral internuclear ophthalmoplegia. The syndrome is due to an unilateral pontine lesion affecting the ipsilateral paramedian pontine reticular formation and/or the abducens nucleus and the adjacent medial longitudinal fasciculus interneurons. The syndrome is described in brain stem lesions with different etiology –vascular, demyalinating, neoplastic, inflammatory and other. We present an 81-year-old patient with acutely developed one and a half syndrome with accompanying unilateral mild ptosis as a debut symptom of myasthenia gravis. The myasthenic symptoms mimic a structural pontine lesion in the patient.

Key words: myasthenia gravis, “one and a half “ syndrome

РЕЗЮМЕ

Синдромът „едно и половина” на Fisher е рядка очедвигателна лезия, характеризираща се с хоризонтална погледна пареза в едната посока в съчетание с интернуклеарна офталмопареза в другата посока. Дължи се на унилатерална понтинна лезия, засягаща ипсилатералната парамедианна понтинна ретикуларна формация и/или ипсилатералното ядро на n. abducens и интернуклеарните фибри на ипсилатералния медиален лонгитудинален фасцикул. Описан е при стволови лезии с различна етиология – съдови, демиелинизиращи, неопластични, възпалителни и др. Представяме 81 годишен болен с остро развил се синдром ”едно и половина” и съпътстваща унилатерална лекостепенна птоза като дебютен симптом на миастения гравис. В случая миастенната симптоматика имитира структурна понтинна лезия.

Ключови думи: миастения гравис, синдром „едно и половина”

Един от редките синдроми на комбинирана очедвигателна лезия е синдромът **“**едно и половина “ на Fisher (Fisher’s “one and a half syndrome “) (9). 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 верзионни очни движения. Дължи се на унилатерална лезия в долната част на дорзалния понтинен тегментум, засягаща следните структури:

1/ ипсилатералната парамедианна понтинна ретикуларна формация (PPRF) и/или ипсилатералното ядро на n. abducens и

2/ интернуклеарните фибри на ипсилатералния медиален лонгитудинален фасцикул (MLF). 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 (20).

Синдромът “ едно и половина” е описан при болни със съдови стволови лезии, множествена склероза, неопластични, възпалителни и други лезии, засягащи PPRF и/или ипсилатералното ядро на n. abducens и MLF (20, 14, 5, 13, 7, 19). Най-честите заболявания, предизвикващи синдрома “едно и половина” са съдовите стволови лезии –исхемия или хеморагия, демиелинизиращи заболявания като множествената склероза и неоплазмите – първични или метастатични (20, 19, 3, 21, 15, 10, 2, 11, 4). Много по-редки са инфекциозните етиологични фактори – туберкулозна инфекция, включително туберкулом със стволова локализация, опортюнистични инфекции при СПИН, невроцистицеркоза, енцефалити (16, 14, 13, 18, 21, 17). В наши проучвания сме описали 4 болни със синдрома „едно и половина” като презентиращ симптом на множествена склероза (1).

При повечето случаи ипсилатерално на огнището на увреда медиалният прав мускул (m. rectus medialis) е в хипо- до афункция,т.е. той не може да осъществи пълноценно аддукцията поради наличната интернуклеарна офталмопареза като част от синдрома, но същевременно функционира пълноценно при акта на конвергенция. Това е поради факта, че рефлексният път на конвергенцията за-

обикаля MLF и съответно огнището на увреда.

Налице са данни от литературата, че очедвигателните нарушения при миастения гравис, които са дебютен симптом при голяма част от болните, могат да наподобят и да имитират лезии на екстра-окуларни мускули или увреда на окуломоторни ядра, нерви, интерневрони или надядрени структури с различна етиология като демиелинизиращи, компресивни, възпалителни или съдови лезии на очедвигателни нерви и очедвигателни структури, конгенитална или апоневротична (инволутивна) птоза, декомпенсирали хетерофории, тиреоидна офталмопатия, хронична прогресивна външна офталмоплегия, уни- или билатерална интернуклеарна офталмоплегия и в много по-редки случаи и синдрома „едно и половина" на Fisher (5, 12, 8, 6).

Поради казуистичен интерес и наличие на единични описания на болни с миастения гравис, презентиращи се със синдрома „едно и половина" на Fisher, представяме следния случай.

Касае се за пациент на 81 г., А.М.М., с оплаквания от остро настъпило двойно виждане и спадане на левия клепач, което довело и до усещане за влошаване на равновесието и походката. Съобщава за появила се известна слабост на лицевата мускулатура, която описва като трудност да задържи вода в устата си, когато си мие зъбите. Оплакванията нямат денонощна ритмика. При пациента преди повече от 10 г. са установени полиневропатия, свързана с дефицит на витамин B12; аденокарцином на простатата (в момента в ремисия); хронична венозна недостатъчност.

От неврологичния статус се установи: 1. Очедвигателен миастенен синдром с лекостепенна птоза вляво, липсваща аддукция и абдукция вляво око, липсваща аддукция в дясно око. 2. Полиневропатен сензомоторен синдром за четирите крайника с отслабени стилорадиални, липсващи коленни и Ахилови рефлекси двустранно, хипестезия за повърхностна и дълбока сетивност по дистален тип в долни крайници, парестезии по дистален тип в 4-те крайника.

От неврофталмологичния преглед се установи:

VOS = 0.8 (с негова корекция), VOD = 0.7 (с негова корекция).

Преден очен сегмент: Клепачи – лекостепенна птоза вляво (MRD1= 4 mm вдясно и MRD1= 2 mm вляво); Роговици – гладки, лъскави, прозрачни; Лещи – начална нуклеарна катаракта; Стъкловидно тяло – просветлява. Окуломоторика: 1/ лекостепенна птоза вляво 2/пълна хоризонтална погледна пареза при поглед наляво + интернуклеарна офталмопареза при поглед надясно (Фиг. 1 – а,б, в,г, д). Очни дъна: Папили – на нивото на ретините, виталн, с централно разположен съдов сноп. Съдове – ангиосклеротични промени. Ретини – в норма. Макули – без рефлекс. Диагноза: Синдром „едно и половина" (комбинация от пареза на верзионните очни движения в посока наляво, т.е. левостранна хоризонтална погледна пареза + интернуклеарна офталмопареза при погледните очни движения надясно).Обс. Структурна лезия на дорзалния понтинен тегментум, Обс. Миастения гравис.

От електромиографското изследване : При репетитивна нервна стимулация на n.accessorius dextra се регистрира декремент 18%, на n.facialis dextra – до 12%, на n.ulnaris dextra не се отведе клинично значим декремент.

Диагностичният подход включи КАТ на гръден кош, която не установява огнищни, патологични находки медиастинално и в белодробния паренхим. Анти-AchR антитела в серум показаха завишение от нормата – 5.4 nmol/l (референтни стойности < 0.05 nmol/l). Anti-MuSK антитела в серум бяха отрицателни. За търсене на структурна лезия в дорзалния понтинен тегментум се проведе магнитно-резонансна томография на главен мозък, като се установиха единствено корово-атрофични промени, без друга патология.

При болния бе поставена диагноза Миастения гравис вследствие интерпретация на очедвигателната находка („синдром едно и половина" на Fisher), птозата вляво, лекостепенно проявената слабост на лицевата мускулатура, находката от електромиографското изследване, и завишеният титър Анти-Ацетилхолинрецепторни антитела.

Започна се интравенозна терапия с метилпреднизолон в низходяща доза от 60 мг дневно с постепенна редукция до 20 мг в съчетание с титриране на перорален прием на пиридостигминов бромид до 90 мг дневно. На фона на терапията настъпи пълно обратно развитие на очедвигателната симтоматика (Фиг. 2 – а, б, в, г, д). Пациентът продължи амбулаторно перорално лечение с преднизолон 15 мг дневно и пиридостигминов бромид до 90 мг дневно. При проследяване след един месец се отчете задържане на постигнатото подобрение.

Представяме пацент на 81 година с остро развила се рядка комбинирана очедвигателна лезия – синдрома „едно и половина" на Fisher и съпътстваща лекостепенна унилатерална птоза. Синдромът „едно и половина" на Fisher се асоциира със структурна лезия с различна етиология на ипсилатералната PPRF и/или ипсилатералното ядро на n. abducens и интернуклеарните фибри на ипсилатералния MLF в дорзалния понтинен тегментум. При нашия пациент рядката очедвигателна лезия не е резултат на понтинна увреда, а е дебютен симптом на миастения гравис. Очедвигателните симптоми при миастения гравис могат да имитират нуклеарни, супрануклеарни, интернуклеарни или инфрануклеарни окуломоторни лезии. В литературата има единични съобщения за синдрома „едно и половина" като презентиращ симптом на миастения гравис. Това ни дава основание да представим случая, представляващ казуистичен интерес.

ФИГУРИ

Фиг. 1 – а,б, в, г, д. Очен мотилитет в различните погледни посоки при болен със синдрома „едно и половина" – пълна левостранна хоризонтална погледна пареза + контралатерална интернуклеарна офталмопареза



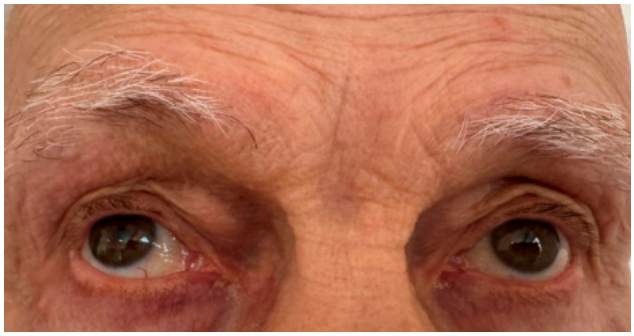
Фиг.1-а. Първа позиция



Фиг.1-б. Поглед наляво



Фиг.1-в. Поглед надясно

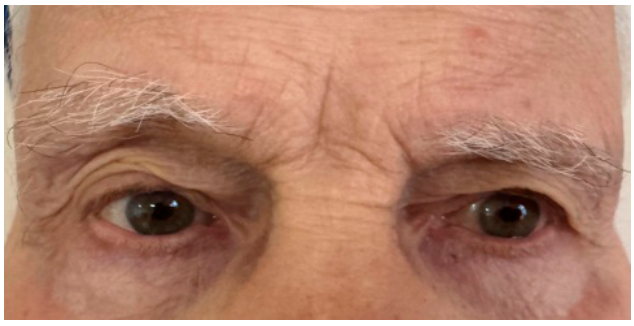


Фиг.1-г. Поглед нагоре

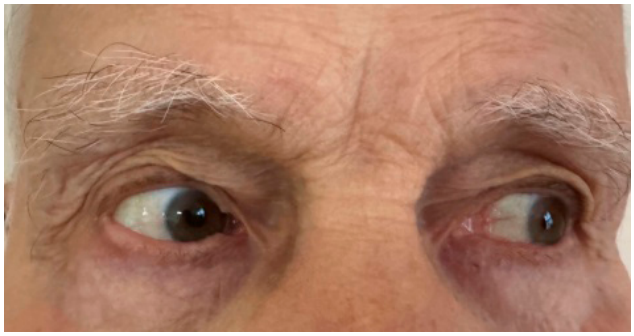


Фиг.1-д. Поглед надолу

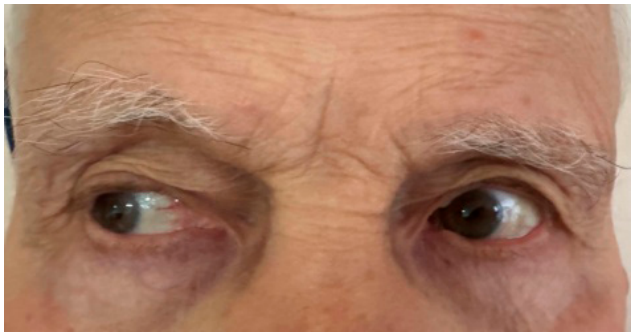
Фиг. 2 – а, б, в, г, д. Възстановен очен мотилитет в различните погледни посоки след проведеното лечение



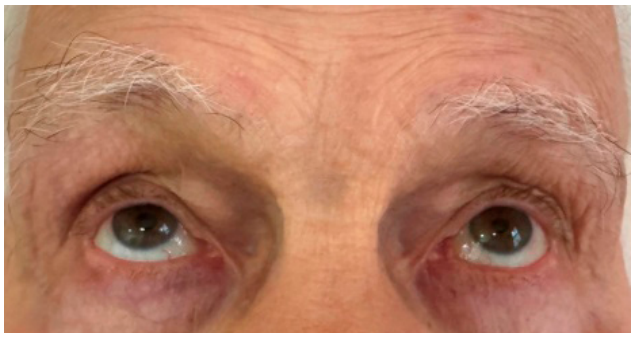
Фиг. 2-а. Първа позиция



Фиг. 2-б. Поглед наляво



Фиг. 2-в. Поглед надясно



Фиг. 2-г. Поглед нагоре



Фиг. 2-д. Поглед надолу

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернинкова, С. Характеристика на очедвигателните паретични лезии при болни с множествена склероза. В: Невроофталмологична диагностика при някои заболявания на нервната система и окото. Монография, София, 2009, Издателство Булвест, 61-85. ISBN 978-954-18-0690-6. [Ckerninkova, S. Harakteristika na ocedvigatelnite pareticni lezii pri bolni s mnojestvena skleroza Nevrooftalmologicna diagnostika pri niakoi zaboliavania na nervnata Sistema I okoto.M0n0grafia,Sofia,2009 Izdatelstvo Bulvest 61-85]
2. Abuzaid, Z., Alutaibi, M., Alsarawi, A., Al-Harbi, T. One and a

half syndrome and bilateral cerebellar ataxia as an uncommon brainstem stroke. J Neurol Sciences, 2021, 429, Suppl., 119619.
3. Allbon, D., La Hood, B. Thirteen-And-A-Half Syndrome. J Neuroophthalmol, 2016, 36, 191-192.
4. Azzopardi, M., Agius, D. One-and-a-half syndrome. Malta Med Journal, 2023, 35, 1, Section Case reports.
5. Bandini, F., Faga, D., Simonetti, S. Ocular myasthenia mimicking a one and a half syndrome. J. Neuroophthalmology, 2001, 21, 210-211.
6. Behbehani, R. Ocular Myasthenia Gravis: A Current Overview. Eye Brain, 2023, 5, 15, 1-13.
7. Bolanos, I., Lozano, D., Cantu, C. Internuclear ophthalmoplegia: causes and long-term follow-up in 65 patients. Acta Neurologica Scandinavica, 2004,110, 161-165.
8. Chai, E., Cardoza, S., Rosado, I., Manes, P., Rivero, H., Bernstein, A. Juxtaposition of One and a Half Syndrome with Pseudo One and a Half Syndrome. Annals of Clinical Case Reports, 2018, 3, 1565, 1-3.
9. Fisher, C. Some neuro-ophthalmologic observations. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1967, 30, 383-392.
10. Ford, H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. Clin Med (Lond), 2020, 20, 4, 380-383.
11. Khalili, M., Badiei, M., Jahanbani-Ardakani, H. One- and -a -half syndrome as first clinical manifestation of multiple sclerosis – a case report and literature review. Polish J Neurology Neurosurgery, 2022, 56, 5, 451-452.
12. McClard, C., Lyons, L., Yalamanchili, S. Bilateral pseudo-internuclear ophthalmoplegia in a patient with myasthenia gravis. Am J Ophthalmol Case Rep, 2018, 12, 76–78.
13. Menon,V., Gogoi, M., Sahena,R., Singh, S., Kumar, A. Isolated "one and a half syndrome" with brainstem tuberculoma. Indian J Pediatr, 2004, 71, 469-471.
14. Minagar, A., Schatz, N., Glaser, J. Case report: one and a half syndrome and tuberculosis of the pons in a patient with AIDS. AIDS patient care STDS, 2000, 14, 9, 461-464.
15. Nair, S., Subha, L., Raj, K. One and a half syndrome (OAHS) – A case report. J Evid Based Med. Healthc, 2017, 77, 4, 4571-4573.
16. Ranjith,M., Divya, R., Sahni, A. Isolated one and a half syndrome: an atypical presentation of neurocysticercosis. Indian J Med Sci, 2009, 63, 119-120.
17. Shao, K., Dong, S., Guo, J. Wang, Sun, Z. Eight and a half syndrome caused by tuberculous meningitis: a case report. Acta Neurol Belg, 2021, 121, 2, 591-593.
18. Toorn, R.,Schoeman, J., Donald, P. Brainstem tuberculoma presenting as eight-and-a-half syndrome. Eur J Paediatr Neurol, 2006, 10, 41–44.
19. Tsuda, H., Ishikawa, H., Matsunaga, H., Mizutani, T. A neuro-ophthalmological analysis in 80 cases of multiple sclerosis. Rinsho Shinkeigaku, 2004, 44, 513-521.
20. 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.
21. Xue, F., Zhang, L., Zhang, L., Ying , Z., Sha, Ou, Ding, Y. One-and-a-half syndrome with its spectrum disorders. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2017, 7, 6, 691–697.

Адрес за кореспонденция:
Проф. д-р Силвия Чернинкова, д.м.н.
Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска", София
E-mail: s_cherninkova@abv.bg

ПЪРВИ ПОТВЪРДЕН СЛУЧАЙ НА ХЕРЕДИТАРНА ГЕЛСОЛИНОВА АМИЛОИДОЗА В БЪЛГАРИЯ: КЛИНИЧЕН ДОКЛАД И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Пл. Антимов[1], С. Чернинкова[1], Т. Чамова[1], О. Асенов[1], М. Слепцова[3,5], С. Атемин[4], З. Павлова[3,4], Т. Тодоров[3,4], А. Тодорова[3,4,5], И. Търнев[1,2]

1 – Клиника по нервни болести, УМБАЛ Александровска, Катедра по неврология, МУ – София
2 – Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ
3 – Самостоятелна Медико-Диагностична Лаборатория „Геномен Център България", гр. София
4 – Генетична Медико-Диагностична Лаборатория Геника, гр. София
5 – Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, Медицински Университет-София, гр. София, България

FIRST CONFIRMED CASE OF HEREDITARY GELSOLIN AMYLOIDOSIS IN BULGARIA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Pl. Antimov[1], S. Cherninkova[1], T. Chamova[1], O. Asenov[1], M. Sleptsova[3,5], S. Atemin[4], Z. Pavlova[3,4], T. Todorov[3,4], A. Todorova[3,4,5], I. Tournev[1,2]

1 – Clinic of neurology, UMHAT Alexandrovska, Department of neurology, Medical University – Sofia
2 – Department of cognitive science and psychology, NBU
3 – Independent Medico-Diagnostic Laboratory Genome Center "Bulgaria", Sofia, Bulgaria
4 – Genetic Medico-Diagnostic Laboratory Genica, Sofia, Bulgaria
5 – Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University Sofia, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Background: Hereditary gelsolin amyloidosis (Meretoja syndrome) is a rare systemic amyloidosis with an autosomal dominant inheritance pattern, characterized by a triad of ophthalmological, neurological, and dermatological manifestations. Initially described in the Finnish population, the disease has since been reported in several other regions worldwide. **Methods:** We report the case of a 57-year-old man presenting with progressive neurological, ophthalmological, and dermatological symptoms. A multimodal diagnostic approach was applied, including neurological examination, nerve conduction studies, ophthalmological and dermatological assessment, neuroimaging, and molecular genetic testing. **Results:** The patient exhibited bilateral facial neuropathy, sensory and autonomic polyneuropathy, lattice corneal dystrophy, cataract, dry eye syndrome, and *cutis laxa*. Additionally, he had a long-standing recurrent depressive disorder. Genetic testing identified a heterozygous missense variant c.487G>A, p.(Asp163Asn) in the gelsolin gene (*GSN* gene; NM_198252.3), which was also detected in his chil-

dren. Family history further supported the autosomal dominant inheritance. **Conclusion:** This is the first confirmed case of gelsolin amyloidosis in Bulgaria. The report highlights the importance of early genetic verification, a multidisciplinary diagnostic approach, and long-term monitoring of affected individuals. Although no curative treatment is currently available, establishing the correct diagnosis enables optimized symptomatic management and contributes to improved quality of life for patients.

Keywords: hereditary gelsolin amyloidosis; Meretoja syndrome; autosomal dominant inheritance; polyneuropathy; facial neuropathy; cutis laxa; lattice corneal dystrophy; genetic diagnosis.

РЕЗЮМЕ

Въведение: Хередитарната гелсолинова амилоидоза (синдром на Meretoja) е рядка системна амилоидоза с автозомно-доминантен тип унаследяване, проявяваща се с офталмологични, неврологични и дерматологични симптоми. Заболяването е описано първоначално във финландската популация, но понастоящем се съобщава и в други региони. **Методи:** Представяме клиничен случай на 57-годишен мъж с прогресивни неврологични, офталмологични и дерматологични прояви. Извършен бе мултимодален диагностичен подход, включващ неврологичен преглед, електроневрография, офталмологично и дерматологично изследване, образна диагностика и молекулярно-генетичен анализ. **Резултати:** Пациентът показа клинична изява на двустранна лицева невропатия, сензорна и автономна полиневропатия, решетъчна дегенерация на роговицата, катаракта, синдром на „сухо око“ и кожни промени тип *cutis laxa*. Допълнително бе установено дългогодишно рецидивиращо депресивно разстройство. Генетичното изследване идентифицира хетерозиготен missense вариант c.487G>A, p.(Asp163Asn) в гелсолиновия ген (*GSN* ген; NM_198252.3). Същият генетичен вариант беше установен и при неговите деца. Фамилната анамнеза допълнително подкрепи автозомно-доминантния тип на унаследяване. **Заключение:** Това е първият потвърден случай на гелсолинова амилоидоза в България. Докладът подчертава значението на ранната генетична верификация, мултидисциплинарния подход и внимателното проследяване на засегнатите пациенти. Въпреки липсата на етиологично лечение, правилната диагноза позволява оптимизиране на симптоматичната терапия и подобряване на качеството на живот.

Ключови думи: хередитарна гелсолинова амилоидоза; синдром на Meretoja; автозомно-доминантно унаследяване; полиневропатия; лицева невропатия; cutis laxa; решетъчна дегенерация на роговицата; генетична диагностика.

ВЪВЕДЕНИЕ

Хередитарната гелсолинова амилоидоза (синдром на Meretoja) представлява рядка форма на системна амилоидоза с автозомно-доминантен тип на унаследяване. Заболяването се характеризира с класическа триада от офталмологични, неврологични и дерматологични прояви, резултат от отлагането на гелсолинови амилоидни фибрили в различни тъкани. То е описано за първи път от Meretoja през 1969 г. във финландската популация[1], а впоследствие са съобщени случаи в редица европейски държави, както и в Северна и Южна Америка и Азия. През последните десетилетия заболяването е обект на задълбочени клинични и молекулярно-генетични изследвания[2].

Клиничната изява обикновено настъпва през четвъртото десетилетие от живота. Най-характерните прояви включват решетъчна дегенерация на роговицата (*corneal lattice dystrophy*), прогресираща краниална невропатия с предилекционно засягане на лицевия нерв, периферна полиневропатия и кожни лезии, типични за синдрома. По-рядко се наблюдават сърдечни и бъбречни усложнения[2].

В настоящата статия представяме първия потвърден случай на гелсолинова амилоидоза в България. Акцентираме върху клиничните характеристики, диагностичните и терапевтичните подходи, както и върху преглед на съвременната литература, свързана със заболяването.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме мъж на 57 години, приет в началото на 2025 г. в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“ по повод двугодишна анамнеза за прогресивни промени във външния вид и неврологични оплаквания. Пациентът съобщава за постепенно отпускане на кожата на лицето, затруднения при показване на зъбите, набръчкване на челото и повдигане на веждите, както и прогресивна асиметрия на устата, особено видима при говор. Отбелязва лека птоза на клепачите и епизоди на парестезии в ръцете и краката, облекчавани частично при раздвижване. В началния етап е била обсъждана диагноза миастения гравис, впоследствие отхвърлена. През последните три месеца пациентът съобщава за редукция на телесното тегло със 7–8 кг. От около 20 години страда от рецидивиращо депресивно разстройство с периодични обостряния, като през последните месеци е налице тежък меланхолно-депресивен епизод, изискващ терапия.

Неврологичният статус показа синдром на двустранна периферна увреда на лицевия нерв с тежка пареза до плегия на лицевата мускулатура, типичен „фациес“, полиневропатен сензорен и автономен синдром с парестезии, хипестезия, анхидроза и трофични кожни промени, очедвигателен синдром с двустранна симетрична птоза, както и лек екстрапирамиден треморен синдром. Дерматологичният статус установи характерните кожни лезии по лицето, торса и крайниците, с типична *cutis laxa* (Фиг. 1).



Фигура 1. Снимка на дерматологичните изменения, установени при пациента.

Като съпътстващи заболявания се установиха артериална хипертония (10-годишна давност, добре контролирана) и рецидивиращо депресивно разстройство. Фамилната анамнеза е позитивна: майката и трите сестри на пациента са с подобни кожни промени, а синът и дъщерята показват затруднения при повдигане на веждите.

Диагностични изследвания

Рутинните лабораторни показатели (ПКК, серумна биохимия) бяха в референтни граници. Изследването на урина показа следи от белтък.

Електроневрографията демонстрира аксонна сензорна невропатия, а судоскан и изследването на кожния симпатиков отговор показаха тежка автономна невропатия с липса на проводимост в четирите крайника.

Нативна МРТ на главен мозък разкри данни за ограничена корова атрофия и няколко хиперинтензни в Т2 фокуса във фронталната бяла материя, без самостоятелно клинично значение. Установена бе и частично празна *sella turcica*.

Невроофталмологичното изследване визуализира решетъчна дегенерация на роговицата (*corneal lattice dystrophy*), двустранна лекостепенна симетрична птоза (MRD1=3-4 mm при норма MRD1 = 4-5 mm) и инсуфициенция на двата mm. orbiculares oculi, двустранни плътни кортикални и задно-субкапсуларни помътнявания на лещите (кортикална и задна субкапсуларна катаракта), както и синдром на „сухо око“ със Schirmer test – <5 mm/5 min – намалена слъзна секреция, tear break-up time – двустранно под 8 секунди – абнормна къслівост на слъзен филм. Конюнктиви – с пингвекули (Л>Д).

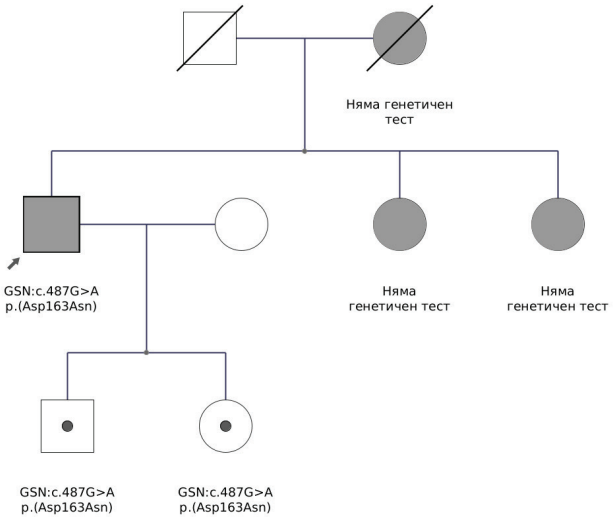
Ехокардиографията показа гранично запазена глобална систолна функция при хипертрофичен синдром и лекостепенни клапни регургитации. Доплеровото изследване на каротидните артерии демонстрира начални атеросклеротични промени без значима стеноза.

Психиатричната консултация потвърди диагноза рекурентно депресивно разстройство с текущ меланхолно-депресивен епизод без рисково поведение.

Ехографията на коремни органи установи чернодробна стеатоза, полипоза на жлъчния мехур и двустранен хроничен пиелонефрит.

Генетична диагностика

Пациентът беше насочен към провеждането на секвениране от ново поколение (цялостно екзомно секвениране, whole exome sequencing) с последващ анализ на гени, патогенни варианти в които могат да доведат до наблюдаваните фенотипни характеристики. Молекулярно-генетичният анализ установи хетерозиготен missense вариант c.487G>A, p.(Asp163Asn) в *GSN* гена (NM_198252.3), който се класифицира като патогенен съгласно международните препоръки за интерпретация на генетичните варианти[3]. Сегрегационният анализ в семейството, извършен чрез класическо секвениране по Sanger, показа, че дъщерята и сина на пациента също са хетерозиготни носители на идентифицирания генетичен вариант (Фиг. 2). Майката и сестрите на пациента не бяха налични за генетични изследвания. По литературни данни, откритият вариант c.487G>A, p.(Asp163Asn) в *GSN* гена, още известен като G654A, е преобладаващ в световен мащаб и се наблюдава при финландски пациенти с Хередитарната гелсолинова амилоидоза[4,5].



Фигура 2. Родословно дърво на засегнатото семейство.

Терапевтични подходи и проследяване

При пациента бе проведена поддържаща терапия, включваща антидепресантно лечение, витамини от група В, антихипертензивна терапия, приложение на изкуствени сълзи, както и физиотерапевтични процедури. Препоръча се периодично мултидисциплинарно проследяване с участие на невролог, офталмолог, дерматолог и психиатър.

Според наличните литературни данни, към настоящия момент не съществува етиологично лечение на Хередитарната гелсолинова амилоидоза. Терапевтичният подход следва да бъде насочен предимно към контрол на симптомите и подобряване на качеството на живот чрез индивидуализирано и интердисциплинарно поведение.

Обсъждане

Хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) е заболяване с предилекционно разпространение в северноевропейските популации, но през последните години се диагностицира и в други региони на Европа, включително България. Клиничната картина е мултисистемна, характерна за амилоидозите, и включва прогресираща полиневропатия, лицева слабост, офталмологични и дерматологични прояви.

Генетика на гелсолиновата амилоидоза

Заболяването е с автозомно-доминантно унаследяване и се причинява от хетерозиготни патогенни варианти в гена *GSN*, локализиран на 9та хромозома (9q33.2; OMIM:137350). Генът кодира белтък, наречен гелсолин. Гелсолин е актин-модулиращ белтък, участващ в множество биологични процеси с важно значение за нервната система, като например аксонален транспорт, миелинизация, невропротекция и др. В резултат на патогенни варианти, засягащи 163-ти аминокиселинен остатък се експресира увреден гелсолин, който циркулира в кръвния ток и се отлага под формата на гелсолинов амилоид (gelsolin amyloid, AGel) в различни тъкани, което води до мултиорганно увреждане[4,6].

Клинични прояви на гелсолиновата амилоидоза

Гелсолиновата амилоидоза се унаследява по автозомно-доминантен тип със 100% пенетрантност. Хомозиготното носителство на патогенни варианти води до летална форма на заболяването, характеризираща се с ранно начало, нефритен синдром и преждевременна смърт. При хетерозиготните носители симптомите обичайно се проявяват през третото или четвъртото десетилетие от живота, като често следват типична последователност[2].

Клиничната картина се дефинира от класическа триада прояви: офталмологични изменения (решетъчна дегенерация на роговицата тип 2), дерматологични находки (*cutis laxa*) и периферна невропатия. Заболяването прогресира бавно, но протичането се отличава със значителна индивидуална вариабилност. Положителна фамилна анамнеза за аналогични прояви се установява при почти всички пациенти, като част от тях съобщават и за характерен „особен“ лицев облик сред свои родственици[7].

Хистопатологичните изследвания потвърждават натрупването на гелсолинов амилоид в множество тъкани. Най-изразени са депозитите в съдовите стени, пери- и ендоневриума, базалните мембрани на епидермиса и кожните придатъци, което води до структурно увреждане и дисфункция на засегнатите тъкани[2].

Неврологични прояви

Засягане на краниалните нерви

Най-характерната неврологична находка при хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) е бавно прогреси-

ращата краниална невропатия, като най-изразено се засяга лицевият нерв. Това е последователно документирано във фамилни групи от различни региони по света. Клиничната изява настъпва най-често през четвъртото или петото десетилетие от живота, а по-рядко – в по-късна възраст (седмо–осмо десетилетие). Електрофизиологични данни за денервация могат да бъдат установени още при млади, клинично асимптомни носители. За разлика от парализата на Бел, лицевата невропатия при ХГА първоначално ангажира горните, а впоследствие и долните клонове на нерва. Началото може да бъде асиметрично, но обичайно прогресира до лицева диплегия. Значителна част от пациентите съобщават за лицеви миокимии, които вероятно отразяват ранно засягане на нерва. Парализата на лицевия нерв компрометира функцията на клепачите и води до ектропиум, корнеални улцерации или птоза, състояния, които често изискват пластично-хирургична корекция[4,8].

Тригеминалната невропатия се изявява с корнеална хипестезия и загуба на рефлекси, а в някои случаи – с петниста лицева хипестезия и слабост на масетерните мускули. Тя е описана в различни етнически варианти на заболяването, но не е универсална находка[8].

С напредване на възрастта могат да бъдат ангажирани и други краниални нерви, най-често подезичният, понякога в комбинация с глософарингеалния и вагусния нерв. Клиничните прояви включват тежка атрофия на езика с мускулна слабост и фасцикулации, дизартрия, слюноотделяне и дисфагия, които значително нарушават ежедневното функциониране при напреднали пациенти. В отделни случаи признаците на булбарна парализа могат да имитират заболявания на моторния неврон, както е демонстрирано във фамилни групи от Чехия и Южна Корея, първоначално диагностицирана като атипична наследствена амиотрофична латерална склероза, при която правилната диагноза е потвърдена чрез молекулярно-генетичен анализ на постмортемна тъкан. Булбарната дисфункция при носители на мутацията G654A в гелсолиновия ген обичайно е по-лека и с по-късно начало в сравнение с носителите на G654T (GSN(NM_198252.3):c.487G>T, p.(Asp163Tyr)), описани в Холандия и бивша Чехословакия. Парализа на гласните връзки с инспираторна недостатъчност, изискваща трахеостомия, е докладвана единствено в датска фамилна група. Последни проучвания показват, че дисфункцията при G654T носители настъпва след 50-годишна възраст, докато при финландските G654A носители първите прояви се наблюдават след 70-годишна възраст[2,8,9].

Нарушенията на слуха се установяват нерядко, а в отделни случаи са наблюдавани и засягане на аксесорния нерв, както и на нервите, инервиращи екстраокуларната мускулатура[8,10].

Сензомоторна невропатия

Периферната невропатия при Хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) обикновено е лека и предимно сензорна по характер. Клинично се изявява с изчезване на вибрационната сетивност, дистална хипестезия и симптоми на синдрома на карпалния канал. За разлика от други форми на фамилна амилоидна полиневропатия, дисталната болкова сетивност не е типично засегната[4].

Електрофизиологичните изследвания при пациенти с ХГА демонстрират предимно аксонен тип полиневропатия. Въпреки това се установяват и ограничени белези, предполагащи съпътстваща демиелинизация. Тези данни подчертават хетерогенния характер на периферното нервно засягане и необходимостта от внимателна интерпретация на електромиографските находки[4].

Автономна невропатия

Автономната дисфункция при Хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) дълго време се е смятала за рядкост, но съвременни данни показват, че тя се среща значително по-често. Най-честите прояви включват ортостатична хипотония и функционални гастроинтестинални нарушения. Допълнителни симптоми могат да бъдат постурално замайване и синкоп, дизурия, еректилна дисфункция, импотентност и/или намалено изпотяване. В отделни случаи хипохидрозата може да представлява първа клинична изява на заболяването още през четвъртото десетилетие от живота[4].

Особено внимание заслужават тежките нарушения на сърдечната проводимост, които могат да бъдат пряко свързани със симпатикова денервация на миокарда. При някои пациенти тези промени налагат поставяне на пейсмейкър в сравнително ранна възраст, което подчертава клиничното значение на автономното засягане при ХГА[4].

Засягане на мускулите

Клинично значима миопатия на крайниците или трункуса не е типична характеристика на Хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА), въпреки че хистологични изследвания демонстрират амилоидно отлагане в скелетната мускулатура още в млада или средна възраст. При някои възрастни пациенти се наблюдават мускулна слабост на крайниците, дисфагия или макроглосия, които могат да отразяват амилоидна миопатия[4].

Първично засягане на мускулатурата е документирано в лицевите мускули, като в комбинация с лицевата парализа и *cutis laxa* то допринася за характерния маскоподобен лицев облик при възрастни пациенти. Уплътняването на устните, особено долната, е честа находка и често води до функционални затруднения при дъвчене, пиене и говор[4].

В напреднали стадии долната устна може да се свлича значително, което допълнително нарушава качеството на живот. До момента е описан един единствен случай на тежка генерализирана миопатия с рабдомиолиза при пациент с ХГА, което подчертава рядкостта на подобна клинична изява[4].

Засягане на централната нервна система

Клиничните прояви от страна на централната нервна система (ЦНС) при Хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) са сравнително редки, но могат да се наблюдават при по-възрастни пациенти. Те обичайно включват леко когнитивно нарушение с ангажиране на невербалните функции, абстрактното мислене и когнитивната гъвкавост. Тежко засягане на ЦНС е необичайно, макар че при отделни случаи е съобщавана деменция, вероятно обусловена от съпътстващи заболявания. В редки случаи са наблюдавани и фатални интрацеребрални хеморагии[4].

Амилоидното отлагане в проксималните нервни структури и задните стълбци на гръбначния мозък може да доведе до прогресивни нарушения на равновесието и значителна функционална инвалидизация с последваща загуба на способността за самостоятелно придвижване. Някои проучвания предполагат и повишена склонност към депресивни прояви, които в момента са предмет на активни изследвания[4].

Офталмологични прояви

Офталмологичните изменения често представляват първа клинична изява на Хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА). Най-ранните симптоми включват сухота в очите, дразнене и повишена фоточувствителност. С прогресията на заболяването значителна част от пациентите

развиват катаракта и глаукома, а в напреднала възраст е възможна частична или пълна загуба на зрението[4].

Парализата на лицевия нерв компрометира функцията на клепачите, което води до ектропиум и корнеални улцерации или птоза — състояния, които нерядко изискват пластично-хирургична корекция. Диагностично значим признак за заболяването е решетъчната дегенерация на роговицата тип 2 (*lattice corneal dystrophy type 2, LCD2*), която може да бъде установена години преди появата на клинично изявени симптоми чрез изследване с шпалт-лампа или конфокална микроскопия. LCD2 е документирана при всички финландски пациенти с ХГА, достигнали възраст, при която промяната става видима[4,11].

Дерматологични прояви

Най-характерната кожна проява на Хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) е патологичната отпуснатост на кожата (*cutis laxa*), която се изявява най-осезаемо като прогресивно преждевременно стареене на лицето. При пациенти около петото десетилетие често се установява отпусната и задебелена кожа на скалпа и челото, която нерядко служи като първи диагностичен ориентир. В по-късните стадии се развива генерализирана кожна отпуснатост, засягаща долната част на лицето, гърба, ръцете, лактите и коленете[4].

С напредването на възрастта се наблюдава атрофия на кожата, изразяваща се със сухота, сърбеж, повишена уязвимост и патологична цикатризация. Често се съчетава с изтъняване или загуба на окосмяването по скалпа и тялото; в отделни случаи е описана и лихеноидна амилоидоза. След минимална травма, а понякога дори и при масаж, могат да възникнат обширни подкожни кръвоизливи[4].

Cutis laxa значително променя лицевия изглед, ограничава мимическите движения, стеснява зрителните полета и нарушава речевата и устната функция, водейки до съществена инвалидизация. Комбинацията от отпусната лицева кожа, лицеви парализи и мускулна атрофия формира характерен „тъжен“ лицев облик, наблюдаван при пациенти от различни фамилни и етнически групи. Въпреки че подобен фенотип е силен индикатор за гелсолин-асоциирана амилоидоза, следва да се отчете, че той може да бъде асоцииран и с други, потенциално лечими състояния, включително кожен Т-клетъчен лимфом[4].

Кардиологични, ангиологични и нефрологични прояви

Хередитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) може да протича с нарушения на сърдечната проводимост, които при някои пациенти налагат поставяне на пейсмейкър преди 60-годишна възраст. Документирани са различни типове ритъмни нарушения – от атриовентрикуларни блокове I степен до пълен блок, както и синусова брадикардия и синдром на болния синусов възел. Клинично изразена амилоидна кардиомиопатия не е типична за пациенти на средна възраст, но амилоидната дегенерация на миокарда при по-възрастни болни може да има фатални последици[4].

ХГА се характеризира с генерализирана амилоидна ангиопатия, засягаща и мозъчните, и гръбначномозъчните съдове. Симптоми и признаци на кардио- и цереброваскуларно засягане са описани в редица случаи, включително при пациенти с тежки проводни нарушения и интрацеребрални хеморагии[4].

Ангажирането на бъбреците при хетерозиготни носители на мутации в гелсолиновия ген обичайно е леко и се изявява като минимална, интермитентна протеинурия. Макар тежките нефрологични усложнения да са редки, тяхното своевременно откриване е от значение за оптималното проследяване и поддържаща терапия[4,8].

Представеният пациент е с дебют на заболяването около 55-годишна възраст, като водещи прояви са прогресираща двустранна лицева слабост, *cutis laxa* и характерен лицев облик, комбинирани със сензорна и автономна полиневропатия. Допълнителни находки са роговична решетъчна дегенерация, катаракта, синдром на „сухо око“, както и рецидивиращо депресивно разстройство. Последното може да бъде дискутирано като част от клиничния спектър на заболяването, въпреки дългогодишната му давност. Наличието на подобни симптоми при майката, сестрите и децата на пациента предполагат автозомно-доминантен тип на унаследяване. Генетичната верификация остава златен стандарт за окончателната диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хередитарната гелсолинова амилоидоза е рядко, но вероятно подценявано заболяване. Настоящият случай представлява първото потвърдено чрез мултимодален клиничен и генетичен подход наблюдение в България. Този доклад разширява спектъра на познатите клинични прояви и подчертава значението на ранната генетична диагностика и мултидисциплинарния подход при пациенти със съмнение за фамилна амилоидоза. Въпреки липсата на специфично етиологично лечение, поставянето на правилна диагноза позволява адекватно симптоматично поведение и значително подобрява качеството на живот на засегнатите пациенти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meretoja, J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. A nn. Clin. Res,1969, 1, 314–324
2. Pihlamaa, T., Suominen, S. & Kiuru-Enari, S. Familial amyloidotic polyneuropathy type IV--gelsolin amyloidosis. Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis 19 ,2012, Suppl 1, 30–33
3. Richards, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet. ,2015,17, 405–424
4. Sagnelli, A. et al. Hereditary gelsolin amyloidosis (HGA): a neglected cause of bilateral progressive or recurrent facial palsy. J. Peripher. Nerv. Syst. JPNS,2017, 22, 59–63
5. Maury, C. p. j., Kere, J., Tolvanen, R. & de la Chapelle, A. Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. FEBS Lett. 1990, 276, 75–77
6. Solomon, J. P., Page, L. J., Balch, W. E. & Kelly, J. W. Gelsolin amyloidosis: genetics, biochemistry, pathology and possible strategies for therapeutic intervention. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. ,2012,47, 282–296
7. Schmidt, E.-K., Mustonen, T., Kiuru-Enari, S., Kivelä, T. T. & Atula, S. Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study. Orphanet J. Rare Dis. ,2020, 15, 19.
8. Pihlamaa, T., Salmi, T., Suominen, S. & Kiuru-Enari, S. Progressive cranial nerve involvement and grading of facial paralysis in gelsolin amyloidosis. Muscle Nerve ,2016, 53, 762–769
9. Park, J. et al. Gelsolin variant amyloidosis mimicking progressive bulbar palsy. Muscle Nerve,2022, 66, E28–E30
10. Mustonen, T., Sivonen, V., Atula, S., Kiuru-Enari, S. & Sinkkonen, S. T. Hearing problems in patients with hereditary gelsolin amyloidosis. Orphanet J. Rare Dis. ,2021,16, 448
11. Carrwik, C. & Stenevi, U. Lattice corneal dystrophy, gelsolin type (Meretoja's syndrome). Acta Ophthalmol. (Copenh.) ,2009, 87, 813–819

MEDIAN NERVE GIANT SCHWANNOMA

Kushal Shah, Renish Padshala, Varshesh Shah, Krushi Soladhra, Dharmikkumar Velani, Nazar Imam, Kartik Vala, Viral Sutariya

Department of Neurosurgery, Smt. NHL Municipal Medical College, Ahmedabad, Gujarat, India.
Kalpesh Shah, Department of Neurosurgery, Zydus Hospital, Ahmedabad, Gujarat, India.

ABSTRACT

Background: Schwannomas are benign peripheral nerve sheath tumors arising from Schwann cells, most commonly affecting the median nerve in the upper extremity. Although typically slow-growing and asymptomatic, they can present with pain, swelling, or neurologic symptoms due to nerve compression. Accurate diagnosis and appropriate management are crucial to ensure complete resection and preservation of nerve function.

Case Presentation: We report a case of a 30-year-old male presenting with a 3-year history of a painless, gradually enlarging swelling on the medial aspect of the distal left arm. On examination, a 6×6 cm, well-circumscribed, soft, and tender mass was noted, with mild motor weakness in thumb opposition and finger flexion. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a well-defined lesion within the muscular plane, arising from the median nerve, consistent with a benign peripheral nerve sheath tumor. The patient underwent complete surgical excision with preservation of the nerve fascicles, without the need for nerve grafting. Histopathological examination confirmed the diagnosis of schwannoma. Postoperatively, the patient experienced no new neurological deficits and showed clinical improvement.

Conclusion: This case highlights the importance of considering schwannomas in the differential diagnosis of soft tissue masses in the upper limb, particularly when associated with subtle neurological findings. Imaging modalities such as MRI and ultrasonography play a key role in preoperative assessment. Surgical enucleation remains the treatment of choice, offering excellent outcomes with low recurrence rates and preservation of nerve function. This report reinforces current literature on the clinical presentation, diagnostic approach, and successful management of median nerve schwannomas.

Keywords:- median nerve, schwannomas, benign peripheral nerve sheath tumors, surgical excision

INTRODUCTION

Peripheral nerve sheath tumors are a group of neoplasms originating from the cells surrounding peripheral nerves. Among these, schwannomas, also known as neurilemomas, are the most common benign variant (1,2). These tumors typically exhibit slow growth and are generally benign. While they can occur sporadically or be associated with genetic disorders, schwannomas commonly affect individuals between the third and sixth decades of life (3). This report aims to present a case of median nerve sheath tumor schwannoma and review the relevant literature concerning its presentation, diagnosis, and management.

Literature Review

Pathophysiology and Characteristics

Schwannomas originate from Schwann cells and are typically encapsulated, solitary tumors (3,4). Histologically, they are characterized by Antoni A areas (dense cellularity with Verocay bodies) and Antoni B areas (myxoid, hypocellular regions). The presence of S100 protein on histochemical analysis further confirms their diagnosis and helps differentiate them from other soft tissue tumors like lipomas, neurofibromas, and gangliomas (2,3). Their encapsulated nature often facilitates complete surgical enucleation with preservation of nerve fascicles (5,6).

Clinical Presentation

Median nerve sheath tumors can initially be asymptomatic or present as a local bulging or discomfort. As the tumor grows, it may compress adjacent tissues, leading to symptoms such as paresthesia, a positive Tinel's sign, pain, and dysesthesia (3). Pain is a frequent complaint, and a palpable mass on the flexor aspect of the forearm is common (7). In some instances, multiple schwannomas on the median nerve can lead to symptoms that might be misdiagnosed as carpal tunnel syndrome (8). Motor deficits are rare in benign cases and may suggest malignancy (3). The asymptomatic nature and slow evolution can lead to delayed diagnosis (9).

Diagnosis

Diagnosis of median nerve sheath tumors can be challenging due to non-specific symptoms and potential confusion with other soft tissue tumors (3). A combination of clinical assessment and imaging is crucial. Magnetic Resonance Imaging is the preferred imaging modality as it provides detailed information on tumor extent and its relationship with surrounding structures, aiding in surgical planning (3,8). Ultrasonography is a valuable preliminary tool, revealing avascular, well-limited masses and assisting in the characterization of tumors and peripheral neuropathies (3,10,11). Computed Tomography can also be used in conjunction with other imaging for assessment (7). Histopathology: The definitive diagnosis is typically made through histopathological examination of the excised tumor (2,3). Biopsies are generally not recommended due to risks of neurological injury or tumor cell translocation (3).

Treatment

Surgical resection is the most common and curative treatment for benign median nerve sheath tumors (1,3,12). The primary goal is complete tumor removal while preserving nerve function (5). Due to their eccentric growth, schwannomas can often be enucleated without damaging nerve fascicles (3,5,6). Surgical loupes or microscopic magnification are commonly used to ensure precise dissection and nerve preservation (5,6). Intraoperative ultrasound can also assist in visualizing the lesion and ensuring complete removal (3).

Prognosis and Recurrence

The prognosis for schwannomas after surgical removal is generally excellent, with a low recurrence rate and minimal potential for malignant transformation (2,9,13). Complete resection is associated with favorable outcomes (12,14). While patients may experience temporary neurological symptoms post-surgery, these typically resolve within a few months (3).

CASE REPORT

A 30 year old man presented with swelling at left upper limb- lower 1/3 of arm on medial side since 3 years. He referred only to the local pain of touching it. In a neurologic exam, he had a strength grade 4 for thumb opposition and finger flexion.

Clinically he had 6x6 cm globular swelling on the medial aspect of the lower 1/3 of left arm, soft with well defined margin fixed to underlying structures, moving along length of arm, tenderness present, overlying skin appears normal (Fig. 1). He underwent an MRI that showed a lesion suggestive of a large benign peripheral nerve sheath tumor in the intramuscular plane at the medial aspect of the distal left arm arising from the median nerve (Fig. 2). He was subjected to a tumoral resection (Figs. 3). The nerve graft was not necessary.. The patient did not report new neurological impairment. The histopathology was compatible with Schwannoma (Fig. 4).

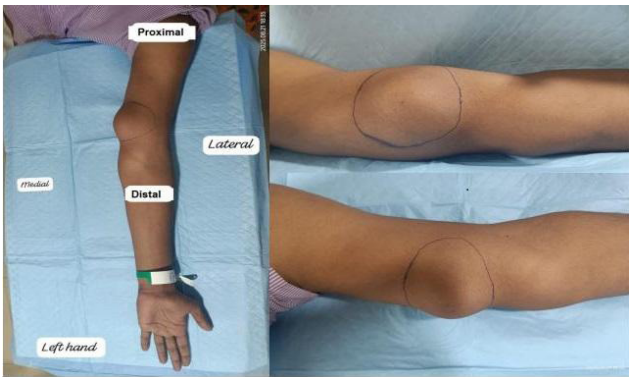


Figure 01: clinical images of left arm swelling



Figure 02: Images showing MRI Images of left arm a; axial section of left arm, b; sagittal section of left arm, c; coronal section of left arm



Figure 03: Images showing pathological specimen of swelling

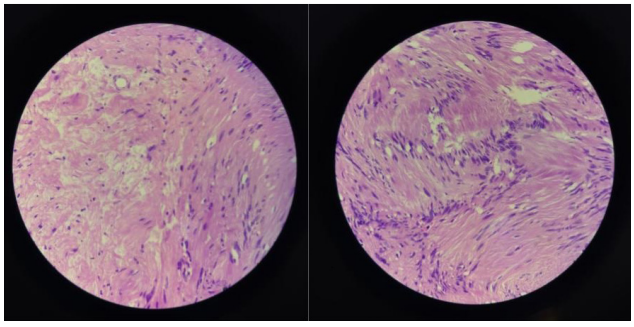


Figure 04: Histopathologic examination shows [A] hypocellular Antoni A and hypercellular Antoni B, [B] Verocay bodies, confirming the diagnosis of benign schwannoma.

DISCUSSION

The present case of schwannoma of left median nerve aligns with several findings in the literature regarding median nerve sheath tumors. For instance, the patient's age, gender and symptom are consistent with Chaves et al. (3). The diagnostic pathway, relying on MRI and ultrasound, are in line with recommended practices for characterizing these tumors and differentiating them from other soft tissue masses (3).

The successful surgical excision with preservation of nerve function and positive neurological recovery further supports the literature's emphasis on complete surgical removal as the gold standard for benign schwannomas, often achievable without significant neurological sequelae (5,6). This case also underscores the importance of considering these tumors in the differential diagnosis of swelling at left upper limb- lower especially given their non-specific presentation (3,8).

CONCLUSION

This case reports the case of a schwannoma arising from the left median nerve, presenting as a slow-growing, painless swelling in the distal arm. The tumor was successfully excised without postoperative neurological complications contributing to the understanding of median nerve sheath tumors. It highlights the importance of thorough clinical and radiological evaluation for accurate diagnosis and demonstrates the effectiveness of surgical management in achieving favorable outcomes with nerve preservation. Further research, including larger case series, would continue to refine our understanding of rare presentations and long-term prognoses of these tumors.

REFERENCES

1. Chang, C.H., Wang, J.P., Huang, Y.C. et al. Excision of large median and ulnar nerve schwannomas: a case series. BMC Surg 24, 284 ,2024.
2. Ansilata Marlyn Anesly , Faisal, A. , Hillol ,K. Pal EMJ Neurol. 2020,8,1,103-107. Case Report of Schwannomas: Benign Tumour of the Peripheral Nerve Sheath. DOI/10.33590/emjneurol/19-00203.
3. Galdino, J., Chaves, E., Iná Cirino, R. Sousa,L., Robinson A., Marques,M., Giant Schwannoma of the Median Nerve: A Case Report and Literature Review, Asian J Oncol 2019,5,36–38.
4. Salar, M., Kaye, M.B. Multiple Schwannomas of the Median Nerve: A Case Report and Review of Literature. J Orthop Case Rep. 2020 Sep,10,6,60-63.
5. Kapoor, R., Saxena, B.R. (2018) Case Series of Peripheral Nerve Sheath Tumours: Schwanoma. Journal of Clinical and Diagnostic Research,12,PR01-PR03.
6. Konstantinos, , Xarchas , G. K., Vlachou, M., Manthas,S.. Median Nerve Schwannoma of the Hand and Wrist: 3 Cases. DOI: 10.2174/1874325001913010290, 2019, 13, 290-294
7. Padasali, P.S-, Shankaregowda, V.S., Kshirsagar, S.D. Median nerve schwannoma: A case and review of literature. Asian J Neurosurg. 2015 Jul-Sep,10,3,212-215.
8. Aslam, N., Kerr, G. Multiple schwannomas of the median nerve: a case report and literature review. Hand Surg. 2003, Dec,8,2,249-252.
9. Boufetta,l M., Azouz, M., Rhanim, A., Abouzahir, M., Mahfoud, M., Bardouni, A.E., Berrada, M.S., Yaacoubi, M.E. Schwannoma of the median nerve: diagnosis sometimes delayed. Clin Med Insights Case Rep. 2014 Jul., 2, 7, 71-73.
10. Slimane, K., Sbai, M.A., Elfeki, F., Maalla, R. (2016) The Motor Branch of the Median Nerve, a Rare Localization of Schwannoma. J Clin Exp Orthop 2,18. doi: 10.4172/2471-8416.100018
11. Upadhyaya. V., Choudur, H.N. Imaging in peripheral neuropathy: Ultrasound and MRI. Indian J Musculoskelet

Radiol 2021,3,1,14-23.
12. Zipfel, J., Al-Hariri, M., Gugel, .I, Grimm, A., Steger, V., Ladurne,r R., Krimmel, M., Tatagiba, M., Schuhmann, M.U. Surgical Management of Sporadic Peripheral Nerve Schwannomas in Adults: Indications and Outcome in a Single Center Cohort. Cancers (Basel). 2021 Mar 1,13,5,1017.
13. Galaz Hernández, R., Granados, F.A, Garcia Palazuelos Ramirez, J.M, Rodriguez Madrid T.C, Gonzalez, S. J.R, Arriola Rios, D.I, Sierra Reyes, M.C., Rubio Vega, P.G. Cervical Schwannoma: Diagnosis and Treatment in a Second-Level Hospital in Mexico. Cureus. 2025 Jul 7,17,7, :e87481. doi: 10.7759/cureus.87481. PMID: 40777668; PMCID: PMC12328070.
14. A.R. Prabhuraj, Sarthak Mehta, Nishanth Sadashiva, Nupur Pruthi, Arivazhagan Arima, Kannepalli Narasingha Rao, Vikas Vazhayil, Manish Beniwal, Abhinith Shashidhar, Gyani Jail Singh Birua, Sampath Somanna, Factors predicting recurrence in benign spinal nerve sheath tumors: A retrospective study of 457 patients from a single institution, Journal of Clinical Neuroscience, Volume 114, 2023, Pages 158-165,ISSN 0967-5868,

A RARE CASE OF AN ACUTE ISCHEMIC STROKE PRESENTING AS AN ISOLATED WRIST DROP.

Kathleen Ann B. Pañares

Department of Neurology
Chong Hua Hospital Cebu, Philippines

Background:
Isolated wrist drop is typically due to peripheral nerve injury, but rarely results from cortical infarction. Failure to promptly distinguish between central and peripheral causes can lead to missed diagnoses and delayed management, risking adverse outcomes.

Case:
A 74-year-old Filipino woman with a 10-year history of well-controlled hypertension and diabetes mellitus presented with a two-week history of progressive, isolated left distal upper-extremity weakness. She denied headache, dizziness, visual changes, trauma, dysarthria, or bowel and bladder dysfunction. Outpatient spine MRI demonstrated mild thoracic spondylosis with dextroscoliosis, vertebral hemangiomas, and multilevel lumbar disc protrusions, while cervical MRI showed spondylosis with disc desiccation and mild to moderate left foraminal narrowing. Neurologic examination revealed 4/5 strength in the left distal upper limb with intact sensation, reflexes, cranial nerve, and cerebellar function. Nerve conduction studies showed reduced recruitment without denervation. Brain MRI identified acute cortical infarcts involving the right precentral gyrus and adjacent frontal and parietal regions. Laboratory evaluation, carotid duplex ultrasonography, and 24-hour Holter monitoring were unremarkable. The patient was treated with dual antiplatelet therapy, as she was outside the thrombolysis window.

Conclusions:
This case underscores the importance of early diagnosis of cortical hand-knob stroke as a rare but significant cause of isolated distal upper-limb weakness. Prompt neuroimaging is essential to ensure correct diagnosis, initiate appropriate management, prevent secondary stroke, and optimize rehabilitation, especially in patients with vascular risk factors.

Keywords: cortical hand-knob stroke, isolated wrist drop, upper-extremity weakness, ischemic stroke, neuroimaging

INTRODUCTION

Isolated wrist drop is most commonly indicative of a peripheral nerve lesion, such as radial nerve palsy; however, it can uncommonly arise from an acute cortical infarction.[1] Distinguishing between central and peripheral etiologies is critical, as accurate localization directly informs both therapeutic decision-making and prognostic evaluation.[2] Recognition of a cortical origin is particularly important because misattribution to peripheral neuropathy may delay timely stroke management and secondary prevention. The present case contributes to the limited body of literature on cortical strokes manifesting solely as isolated wrist drop. It underscores the necessity of considering central nervous system causes in patients presenting with distal upper-limb weakness, especially in the presence of vascular risk factors. Early neuroimaging and electrophysiologic studies are pivotal in establishing the correct diagnosis, guiding treatment strategies, and preventing functional deterioration.

The Case

A 74-year-old Filipino woman with a 10-year history of well-controlled hypertension and diabetes mellitus presented with a two-week history of isolated, progressive left upper-extremity weakness. She denied headache, dizziness, visual symptoms, trauma, dysarthria, or bowel/bladder changes. An outpatient orthopedic surgeon consult was performed, and the official radiology report from an outside institution noted that the spine MRI demonstrated mild thoracic spondylosis with dextroscoliosis, vertebral hemangiomas at L3-L5, and multilevel mild lumbar disc protrusions. Cervical MRI showed spondylosis with disc desiccation at C3-C4 and C5-C6, with mild to moderate left foraminal narrowing. On admission, she was alert with stable vital signs and intact cognition. Neurologic examination showed left distal upper-extremity weakness (4/5) with normal sensation, reflexes, cranial nerves, and cerebellar function. Nerve conduction studies demonstrated reduced recruitment without denervation. Brain MRI revealed acute cortical infarcts in the right superior and posterior frontal and parietal lobes (Figure 1).

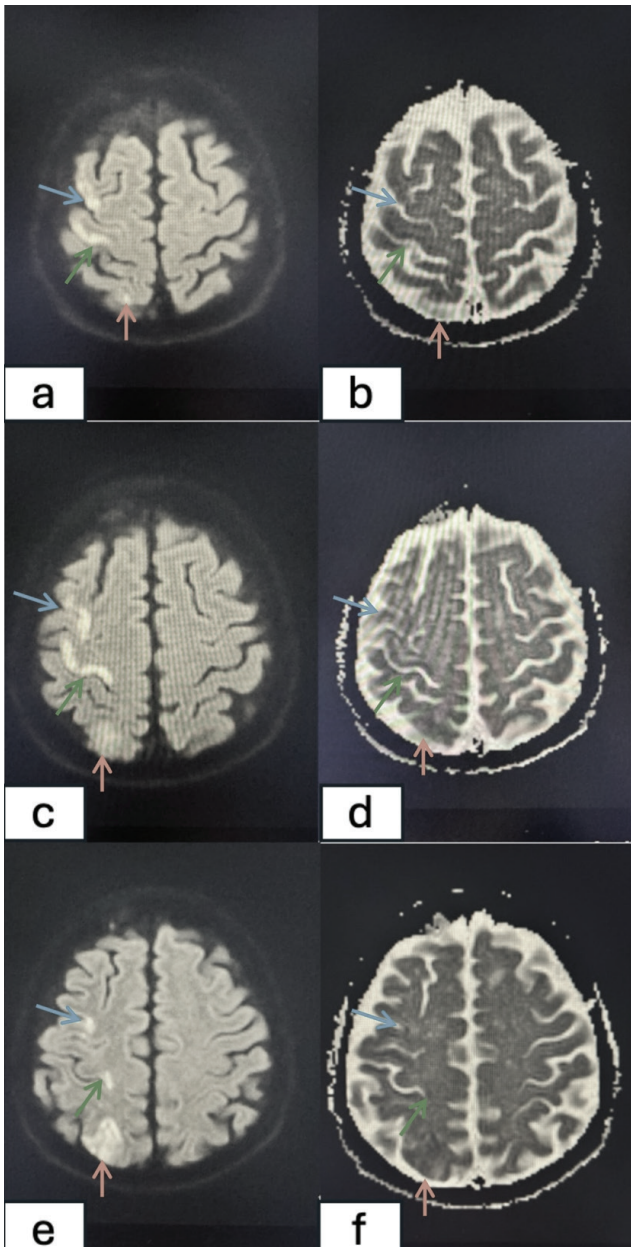


Figure 1. Non-enhanced Cranial MRI with restricted diffusion in the right superior-posterior frontal corresponding to the hand knob region and parietal lobe. (a, c, e) Axial diffusion-weighted images (DWI) showing hyperintense lesions in the right precentral gyrus corresponding to the "hand-knob" area (green arrow), right frontal lobe (blue arrow), and right parietal lobe (orange arrow). (b, d, f) Corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) maps demonstrating restricted diffusion in the same region.

Laboratory work-up, including assessment of stroke risk factors, was performed (Table 1). Diagnostic Workup and Findings in a Patient with Hand Knob Stroke

Test	Result	Reference
HbA1c	6.2%	4.8-5.9%
TSH	3.34 uIU/ml	0.30-5.0 uIU/ml
FT4	17.46 pmol/L	11.0-22.5 pmol/L
FBS	115 mg/dL	60.0-100 mg/dL
ESR	35 mm/hr	0.0-20 mm/hr
Cholesterol	138 mg/dL	130-200 mg/dL
Triglycerides	162 mg/dL	60.0-130 mg/dL
VLDL	32.4 mg/dL	0.0-50 mg/dL
LDL	43.9 mg/dL	0.0-150 mg/dL
HDL	61.7 mg/dL	35.0-65.0 mg/dL
ANA (Immunofluorescence)	Negative	

Carotid duplex demonstrated <50% left internal carotid stenosis, normal right carotid flow, and antegrade vertebral flow. Holter monitoring was negative for atrial fibrillation. She was managed with dual antiplatelet therapy, as she was outside the thrombolysis window. Physiotherapy was started and continued until follow-up.

DISCUSSION

This case demonstrates a rare presentation of isolated distal left upper-extremity weakness resulting from a cortical infarct, localized to the so-called "cortical hand-knob" region of the motor cortex.[3] The hand-knob area, situated in the precentral gyrus of the frontal lobe, is a small but functionally critical locus responsible for fine motor control of the hand and wrist. Infarctions in this region, though accounting for less than 1% of all ischemic strokes, are disproportionately represented in patients presenting with isolated weakness of the arm or hand.[4] Clinically, this pattern is frequently misattributed to peripheral nerve injury, including radial, median, or ulnar neuropathies, because patients often lack sensory deficits or other characteristic signs of central nervous system involvement.[2] Such diagnostic ambiguity poses a potential pitfall in clinical practice, as misclassification may delay the implementation of appropriate secondary prevention strategies and rehabilitation.

In the present case, the patient exhibited isolated distal left upper-limb weakness without associated sensory deficits, dysarthria, ataxia, or cranial nerve abnormalities. Nerve conduction studies revealed reduced recruitment without evidence of denervation, effectively ruling out a peripheral neuropathy. Brain MRI showed acute cortical infarcts involving the right superior, posterior frontal, and parietal lobes, confirming a central origin. The patient's vascular risk factors, including a ten-year history of well-controlled hypertension and diabetes mellitus, likely contributed to ischemia of the small cortical branches supplying the hand-knob area. Carotid duplex imaging revealed less than 50% stenosis in the left internal carotid artery, suggesting that the etiology was more likely related to small-vessel disease or a distal embolic event rather than large-vessel obstruction. Holter monitoring did not demonstrate atrial fibrillation, further supporting this mechanism.

The concept of cortical hand-knob stroke has emerged over the past decade as a clinically relevant subtype of ischemic stroke. Recognition of this entity is critical because its presentation may closely mimic peripheral neuropathies, leading to delayed diagnosis, inappropriate investigations, and missed opportunities for acute stroke management. Although thrombolysis is the mainstay of early intervention for acute ischemic stroke, patients presenting beyond the therapeutic window require antiplatelet therapy, risk factor modification, and early initiation of rehabilitative measures to optimize functional outcomes. In this patient, dual antiplatelet therapy was instituted according to established stroke protocols, alongside counseling regarding glycemic

control, blood pressure management, and lifestyle modification to reduce recurrence risk. From a pathophysiological perspective, small cortical infarcts in the hand-knob region are usually supplied by distal branches of the middle cerebral artery. Infarction can result from a variety of mechanisms, including small-vessel occlusion secondary to chronic hypertension and diabetes, distal embolism, or hemodynamic compromise in the setting of carotid atherosclerosis. The absence of significant carotid stenosis in this patient, coupled with cortical distribution of infarcts, suggests that small-vessel ischemia or microembolic phenomena may have been the primary mechanism. This aligns with prior literature indicating that isolated hand weakness without sensory involvement is most frequently associated with small cortical lesions in the precentral gyrus rather than more extensive subcortical infarctions.[2]

Early neuroimaging is crucial for distinguishing central from peripheral causes of isolated upper-extremity weakness. MRI is the gold standard, detecting small cortical infarcts often missed on CT. Combining imaging with electrophysiologic studies like nerve conduction and electromyography improves accuracy by ruling out peripheral neuropathies.[2,5] Prompt diagnosis allows for secondary stroke prevention—antiplatelet therapy, risk factor control, and rehab for fine motor recovery. Hand-knob stroke often results in good functional recovery, especially when early neuroplasticity-based interventions are used. This highlights the need to consider central causes in patients with isolated distal upper-limb weakness, especially with vascular risk factors. Delay in diagnosing cortical etiology, due to suspicion of peripheral causes, can hinder management. Absence of sensory deficits or central signs doesn't exclude cortical pathology. Misdiagnosis may lead to unnecessary tests, delayed treatment, and worse outcomes. Reporting such cases emphasizes the importance of thorough neurologic assessment and prompt neuroimaging in atypical stroke presentations.

CONCLUSION

Isolated distal upper-extremity weakness can arise from small cortical infarcts in the precentral gyrus, representing the cortical hand-knob stroke. Accurate localization, early MRI, and correlation with electrophysiologic studies are essential for establishing the correct diagnosis. Management involves secondary stroke prevention, risk factor optimization, and rehabilitation to improve functional recovery. Awareness of this rare but important entity ensures timely intervention, prevents misdiagnosis, and improves patient outcomes.

REFERENCES

1. Goel, K., Singh, S., Agarwal, H., Mukherji, J., Kumar, M. Isolated wrist drop presenting as acute stroke: Rare case report with review of literature. Vol. 9, Journal of Neurosciences in Rural Practice. Wolters Kluwer Medknow Publications; 201, 647–9.
2. Albandak, M., Ayyad, M., Abu Ajamia, S.,. Habes, M. N. Y., Abdelalnbi, A. Isolated Wrist Drop as the Sole Presentation of an Acute Embolic Ischemic Stroke. Cureus. 2023 Apr., 10
3. Hussain, Zahir. S.H., Vincent,E. M., John E.T., Ihsan, F. Cortical Hand Knob Stroke: A Case Report of Isolated Hand Weakness and Recovery. Cureus. 2024 Nov, 17.
4. Rissardo, J.P., Byroju, V.V., Mukkamalla, S, Caprara, A.L.F. A Narrative Review of Stroke of Cortical Hand Knob Area. Vol. 60, Medicina (Lithuania). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2024.
5. Chen, P.L., Hsu, H.Y., Wang, P.Y. Isolated hand weakness in cortical infarctions. Journal of the Formosan Medical Association. 2006,105,10,861–865.

Адрес за кореспонденция
Kathleen Ann B. Pañares,MD
Department of Neurology
Chong Hua Hospital Cebu, Philippines
kathleenannbuot@gmail.com

CERVICAL MEDULLOBLASTOMA MIMICKING A NERVE SHEATH TUMOUR IN A CHILD: A RARE EXTRACRANIAL PRESENTATION

Jaimin Modh, Arvind Verma,Renish Padshala, Nazar Imam

Department of neurosurgery IKDR, Ahmedabad, India

INTRODUCTION

Medulloblastoma is the most common malignant pediatric brain tumor, accounting for nearly 20% of all childhood intracranial neoplasms. It is classified as an embryonal tumor and most commonly arises in the cerebellar vermis or hemispheres of children.[1] The 2021 World Health Organization (WHO) classification recognizes medulloblastoma as a molecularly heterogeneous entity with distinct clinical and prognostic implications.[1],[3]

Primary extracranial or spinal medulloblastomas are exceedingly rare, with only isolated case reports and small series described in the literature.[4,6] Cervical spinal presentation without intracranial disease is particularly uncommon and often leads to diagnostic confusion.[7]

Keywords
Medulloblastoma; Schwannoma; Cervical spine

Case Report

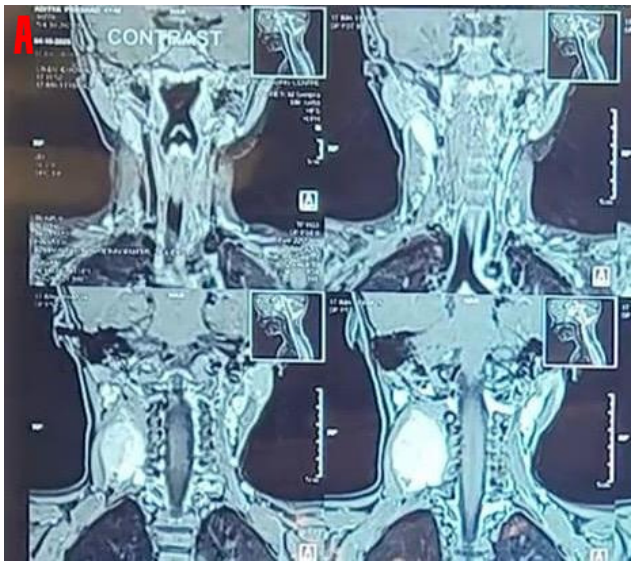
An 8-year-old male child presented with a progressively enlarging swelling over the posterior aspect of the neck for several months. The swelling was associated with difficulty in walking and gradually progressive weakness involving all four limbs. (**Figure 1**) There was no history of trauma, fever, or constitutional symptoms.

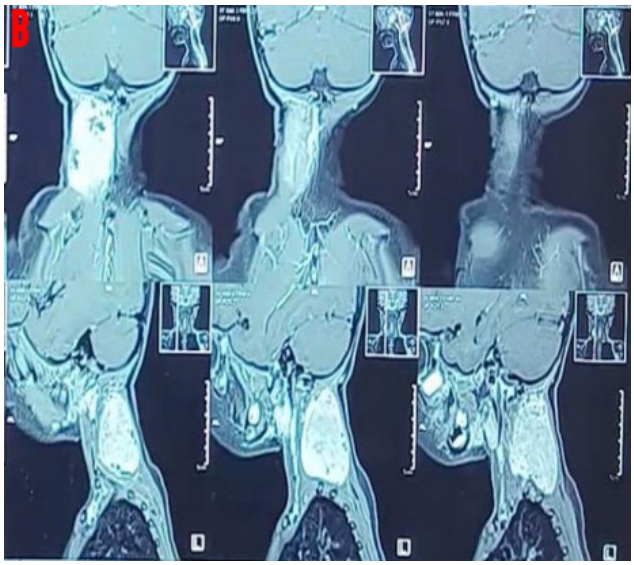


Figure 1: Preoperative clinical photograph showing a large posterior cervical swelling.

On neurological examination, the child had features of spastic quadriparesis with motor weakness in all four limbs. Sensory examination was limited due to poor cooperation. Cranial nerve examination was unremarkable. Bladder and bowel functions were preserved.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the cervical spine revealed a large, well-defined posterior cervical mass with intraspinal extension causing significant compression of the cervical spinal cord. (**Figure 2A–C**).The lesion appeared extramedullary and was radiologically suggestive of a cervical nerve sheath tumor, likely a schwannoma.





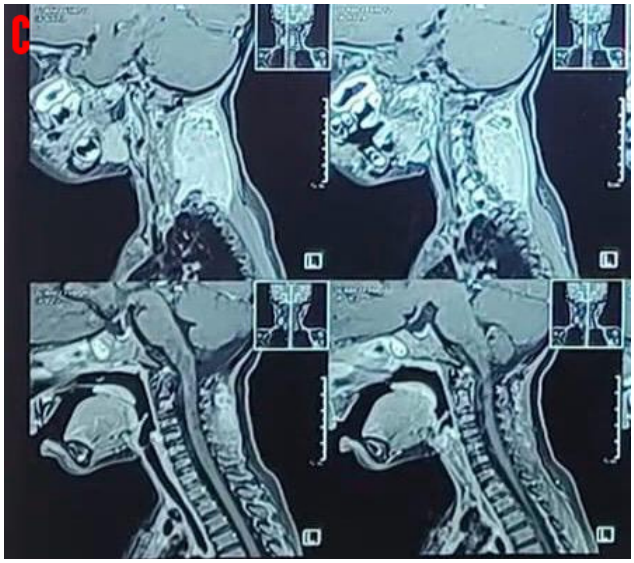


Figure 2A–C: Preoperative MRI cervical spine showing a well-defined posterior cervical mass with intraspinal extension causing significant spinal cord compression.

The patient was planned for surgical excision. Intraoperatively, a well-encapsulated, moderately vascular tumor was identified in the posterior cervical region with extension into the spinal canal. (**Figure 3**). Gross total excision of the tumor was achieved with adequate decompression of the spinal cord.

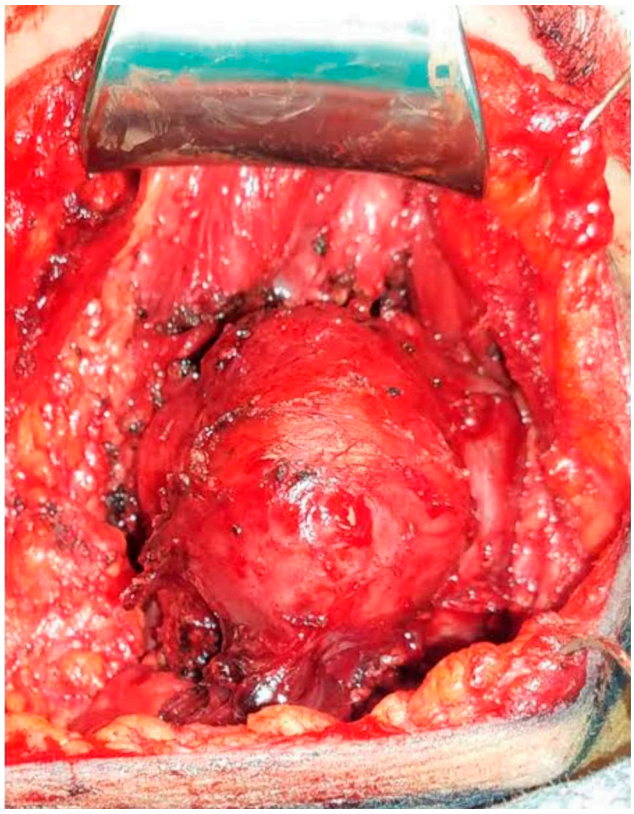


Figure 3: Intraoperative photograph showing exposure of the cervical tumor.

The patient was extubated on table and had had an uneventful postoperative course.Postoperatively, there was significant neurological improvement with gradual recovery of motor power in all four limbs. The postoperative wound healed well (**Figure 4**).



Figure 4: Postoperative clinical photograph showing healed surgical scar over the posterior cervical region.

Histopathological examination surprisingly revealed features consistent with medulloblastoma, showing sheets of small round blue cells with hyperchromatic nuclei and high mitotic activity.

DISCUSSION

Medulloblastomas occurring outside the posterior fossa are rare and their pathogenesis remains poorly understood. Several hypotheses have been proposed, including malignant transformation of ectopic embryonal cell rests, aberrant migration of neuroectodermal cells, or differentiation from pluripotent mesenchymal cells.[4,5,8]

Spinal medulloblastomas are more commonly encountered as cerebrospinal fluid drop metastases from intracranial primaries. However, primary spinal medulloblastomas without cranial involvement have been reported in children, though infrequently.[4,8,9]

Radiologically, these tumors may mimic benign lesions such as schwannomas or neurofibromas, especially when presenting as well-defined extramedullary masses in the cervical region.[7,10] This radiological overlap explains the initial diagnosis of a nerve sheath tumor in the present case.

Surgical decompression remains the primary modality for symptomatic relief and tissue diagnosis. Early intervention has been shown to result in significant neurological recovery, even in aggressive tumors such as medulloblastoma.[9,12] Given the malignant nature of the disease, adjuvant radiotherapy and chemotherapy are recommended following histopathological confirmation.[2,12]

CONCLUSION

Medulloblastoma should be considered in the differential diagnosis of intradural extramedullary cervical spine tumors, despite its extreme rarity at this location. Imaging characteristics alone may be misleading, and only histopathology can confirm the diagnosis. This case highlights that even classic-appearing schwannomas can turn out to be malignant embryonal tumors. Early recognition and appropriate therapy are essential for a favorable outcome.

Patient Consent

Written informed consent was obtained from the patient's parents for publication of this case report and any accompanying images.

REFERENCES

1. Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2021,141,3,295–331.
2. Rutkowski, S., von Hoff, K., Emser, A., et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2010,28,33,4961–4968.
3. Northcott, P.A., Korshunov, A., Pfister, S.M., Taylor, M.D. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. Nat. Rev. Neurol. 2012,8,6,340–351.
4. Kumar, R., Achari, G., Benerjee, S. Primary spinal medulloblastoma: case report and review of literature. J Neurosurg. 2001,95,1 Suppl,105–108.
5. Helseth, E., Due-Tønnessen, B.J., Meling, T.R. Extracranial medulloblastoma: case report and review of literature. Childs Nerv Syst. 2003,19,3,205–208.
6. Aizer, A.A., Ancukiewicz, M., Nguyen, P.L. et al. Natural history and management of extracranial medulloblastoma. Cancer. 2010,116,17,4090–4097.
7. Patil, A.A., Menon, G., Nair, S. Cervical spinal medulloblastoma masquerading as nerve sheath tumor in a child. Neurol India. 2014,62,6,690–692.
8. Rao, S., Rajkumar, A., Chacko, G. Primary spinal medulloblastoma in children: diagnostic dilemma and management challenges. Childs Nerv Syst. 2012,28,11,1965–1969.
9. Sharma, M.C., Sarkar, C., Gaikwad, S. et al. Primary spinal medulloblastoma: a report of two cases. Clin Neurol Neurosurg. 1999,101,1, 33–37.

10. Koeller, K.K., Rushing, E.J. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2003,23,6,1613–1637.
11. Riffaud, L., Morandi,, Massengo, S. et al. Primary extraneural medulloblastoma: a case report. Neurochirurgie. 2001,47,6,542–546.
12. Pollack, I.F. Multidisciplinary management of childhood medulloblastoma. Curr Treat Options Neurol. 2003,5,5,403–414.

Adress for corespondence
Dr Jaimin Modh Assistant Professor Department of neurosurgery IKDR, Ahmedabad
jaimin9681@gmail.com

CORPUS CALLOSAL SPACE OCCUPYING LESION: AN INSTITUTIONAL EXPERIENCE AND REVIEW OF LITERATURE

Tushar Soni, Kavan Joshipura, Varshesh Shah, Shreyansh Patel

NHL Medical college, SVP Hospital Ellis Bridge, Paldi Ahmedabad, Gujarat India

INTRODUCTION:

The corpus callosum is the main bridge connecting the two brain hemispheres. The fibers from the inferior frontal and lower parietal lobes cross through the genu, while those from the parietal lobe cross at the splenium. The remaining fibers cross through the body of the corpus callosum.[1] Disorders affecting the corpus callosum are diverse and can include congenital abnormalities, demyelination, infections, trauma, and tumors. Lesions in this area often cause bilateral hemispheric effects, creating a distinctive "butterfly" pattern on imaging.[2] Gliomas involving the corpus callosum (CC) represent a unique clinical subset of brain tumors due to their deep midline location, potential for bilateral spread, and significant neurocognitive consequences. These tumors, particularly high-grade gliomas (HGGs), often present with non-localizing symptoms such as personality changes, memory loss, or limb weakness. Corpus callosum invasion, especially in so-called 'butterfly gliomas,' has historically been associated with a poor prognosis and limited surgical options. Gliomas involving the corpus callosum are a heterogeneous group, ranging from low-grade oligodendrogliomas to high-grade astrocytomas. Advances in imaging and surgical techniques have shifted treatment paradigms toward safe maximal resection, improving both survival and cognitive outcomes. Histopathological and molecular classification (IDH1, ATRX, Ki-67) is crucial in guiding prognosis and adjuvant therapy. Currently, there is no universally accepted optimal treatment; the approach generally involves biopsy, followed by radiation and chemotherapy. Due to limited data, our focus in this study is to describe the clinical features, histological diagnosis, outcomes, and survival rates of lesions affecting both hemispheres.

CASE SERIES:

Case 1:

A 43-year-old female with no known comorbidities presented with a history of irritable behaviour and forgetfulness, holocranial headache 20 days prior, right side weakness 12 days prior followed by left side weakness 10 days prior, slurring of speech 10 days prior. On presentation, she was hemodynamically stable, conscious, oriented, and following verbal commands, with bilateral pupils normally reacting to light, moving all four limbs. KPS score was 80 on presentation. MRI brain with contrast (Figure 1A & 1B) suggestive of A large lobulated, bilobed Approx 5.8 x 3.8 x 3.2 cm solid lesion involving the splenium of the corpus callosum , extending to the posterior 1/3 of the corpus callosum (midline/paramedian). It shows Hypo to isointense on T1WI, Hyperintense on T2WI, Mild peripheral diffusion restriction on DWI, Multiple foci of blooming on SWI, on post contrast Irregular peripheral enhancement seen. The patient underwent left parieto temporo occipital craniotomy for excision of the lesion. Subtotal resection achieved. Post op CT Brain plain was done (Figure 1D). Histopathological examination (Figure 1C)demonstrated Tumor cells are moderately pleomorphic with central nuclei surrounded by clear cytoplasm. Chicken - wire type vasculature. Focal calcification and astrocytic differentiation. Micro calcification with fibrillary background. Brisk mitotic activity and microvascular proliferation is seen. Immunohistochemistry shows IDHR132H : Positive ATRX : Retained nuclear expression, p53: Occasional scattered positive cells, Ki 67: 35%, suggestive of Anaplastic oligodendroglioma, IDH 1 r132h mutant, CNS who grade 3. The patient was advised for adjuvant chemo and radiotherapy.

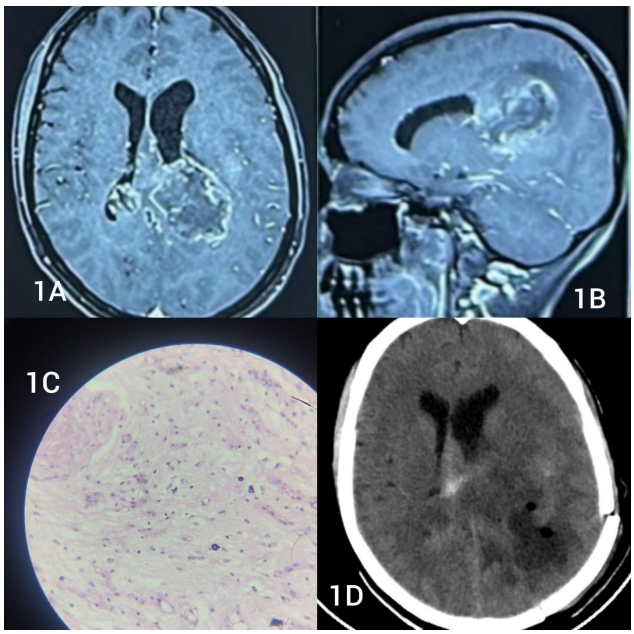


Figure 1: (A) Axial and (B) sagittal T1-weighted post-contrast MRI showing a large bilobed lesion involving the splenium of the corpus callosum with irregular peripheral enhancement and "butterfly" pattern (Case 1). (C) Histopathology (H&E, 400×) showing oligodendroglial cells with perinuclear halos and chicken-wire vasculature. (D) Postoperative non-contrast CT brain showing subtotal excision.

Case 2:

A 72-year-old female with known comorbidities of hypertension for 12 years and parkinsonism for 5 years on regular medications, presented with left side upper limb lower limb weakness 5 months prior. On presentation, she was hemodynamically stable, conscious, oriented, and following verbal commands, with bilateral pupils normally reacting to light, left upper limb power MRC grade 2 Lower limb power MRC grade 3. KPS score was 60 on presentation. MRI brain with contrast (Figure 2A & 2B) revealed a fairly defined, heterogeneous intra-axial lesion is seen in the right sided body of corpus callosum with involvement of cingulate gyrus , measuring approximately 58 x 40 x 44 mm (AP x TR x CC) . Hypointense on T1WI, Heterogeneously hyperintense on T2WI, Diffusion restriction on DWI, with peripheral blooming on SWI, Post contrast Heterogeneous peripheral enhancement with central non-enhancing necrosis seen. On MR Spectroscopy : Reduced NAA, elevated choline uptake seen. The patient underwent right parasagittal fronto parietal craniotomy for excision of the lesion. Near total resection was achieved. Post operative CT brain plain was done (Figure 2D). Histopathological examination (Figure 2C) revealed tumor cells with nuclear atypia, giant cells, bizarre cells and atypical mitotic figures. There are presence of foci of coagulative necrosis and microvascular proliferation, Immunohistochemistry shows IDH1 : Mutant Positive (R132H IHC) ATRX : Nuclear expression lost (Consistent with mutant) Ki67 : ~30% CD 68 : Positive P53 : Tumor cells are positive, suggestive of Astrocytoma, IDH mutant, CNS who grade 4. The patient was advised for adjuvant chemo and radiotherapy.

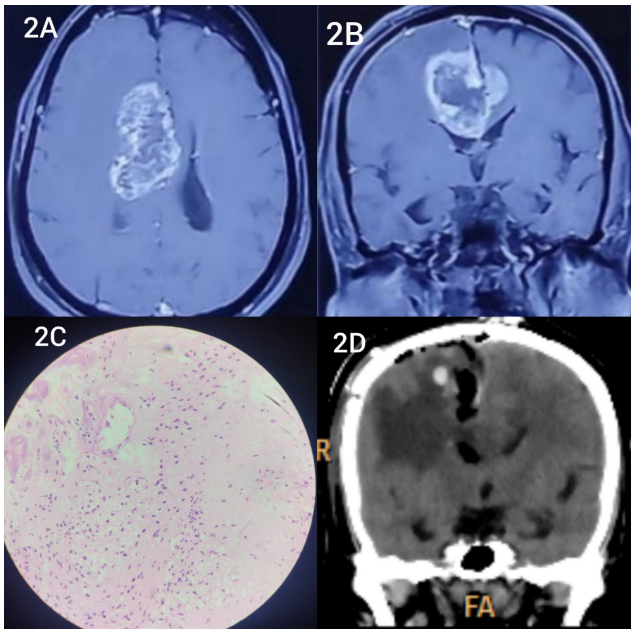


Figure 2: (A) Axial and (B) coronal T1-weighted post-contrast MRI showing a heterogeneous mass in the right body of the corpus callosum with peripheral enhancement and central necrosis (Case 2). (C) Histopathology (H&E, 400×) demonstrating nuclear atypia, microvascular proliferation, and necrosis. (D) Postoperative CT brain plain showing near-total resection.

Case 3:

A 48-year-old male with nil comorbidities presented with a 10-day history of frontal and occipital headache on and off associated with left side upper and lower limb weakness and forgetfulness. On presentation, he was hemodynamically stable, conscious, oriented, and following verbal commands, with bilateral pupils normally reacting to light, left side upper limb MRC grade 4 lower limb MRC Grade 4. KPS score was 80 on presentation. MRI brain with contrast (Figure 3A,3B) revealed inhomogeneously enhancing heterogenous lesion is seen along posterior right lateral ventricle extending in parafalcine parietal region protruding in body of lateral ventricle size measures 75 x 45 x 35 mm. mass effect is seen in form of compression over body of lateral ventricle with buckling of posterior corpus callosum with contra-lateral midline shift of 13 mm towards left side. The patient underwent right parieto temporal craniotomy for excision of lesion. Subtotal resection was achieved. Post op CT Brain plain was done (Figure 3D). Histopathological examination (Figure 3C) showed tumor cells with nuclear atypia, bizarre cells and atypical mitotic figures. There is presence of foci of coagulative necrosis and microvascular proliferation, Immunohistochemistry shows p53 -Patchy positive, Ki 67 - ~10%, IDH1 - Positive, ATRX -Loss of nuclear expression, GFAP -Positive, OLIG2 -Positive, suggestive of Astrocytoma, IDH mutant, CNS who grade 4. The patient was advised for adjuvant chemo and radiotherapy.

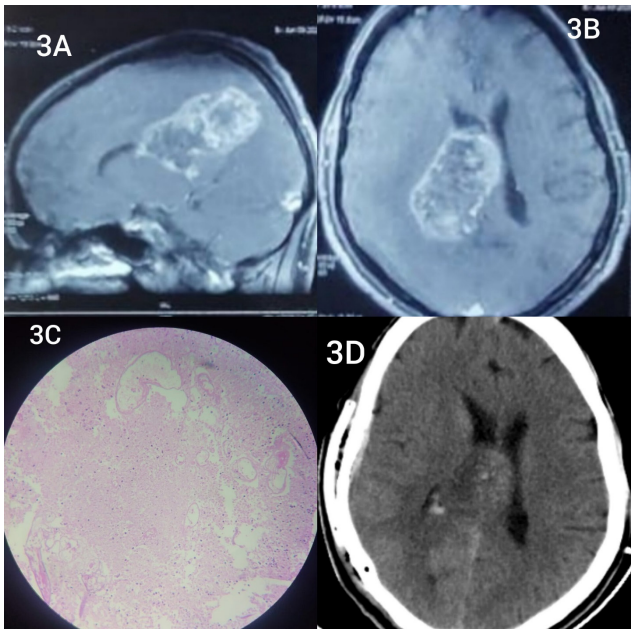


Figure 3: (A) Sagittal and (B) axial T1-weighted post-contrast MRI showing a large right parafalcine parietal mass protruding into the body of lateral ventricle and corpus callosum (Case 3). (C) Histopathology (H&E, 400×) showing hypercellular tumor with necrosis and mitotic figures. (D) Postoperative CT brain plain showing subtotal excision

Case 4 :

A 46-year-old male with hypertension for 4 years on irregular medications, presented with a complaint of holocranial headache 15 days prior, giddiness and left upper and lower limb weakness for 4 days. He was intubated in view of low GCS in an outside hospital. On presentation he had no eye opening, intubated on VCV mode, abnormal flexor response to pain, pupils bilateral normal sluggish reacting to light with left upper limb MRC grade 3 and lower limb MRC grade 3. KPS score was 20 on presentation. MRI brain with contrast (Figure 4A, 4B) revealed well defined T2/FLAIR hyperintense and TIW iso to hypointense peripherally enhancing mass lesion of size 40x46x30 mm (APXTRAXCC) is seen in the body of corpus callosum and cingulated gyrus. The patient underwent right parasagittal Fronto Parietal craniectomy for excision of lesion. Subtotal resection was achieved. Post op CT Brain Plain was done (Figure 4D). Histopathological examination (Figure 4C) shows tumor cells are moderately pleomorphic with central nuclei surrounded by clear cytoplasm with peri-nuclear halo. Chicken - wire type vasculature. Focal calcification and astro-

cytic differentiation. Micro calcification with fibrillary background. Immunohistochemistry shows IDH1 (R132H), OLIG2, ATRX: Retained Nuclear expression, p53: Occasional scattered weakly positive cells, Ki 67: ~ 4%, , suggestive of Oligodendroglioma, IDH 1 r132h mutant, CNS who grade 2. Unfortunately, the patient succumbed to sepsis on Post op day 12.

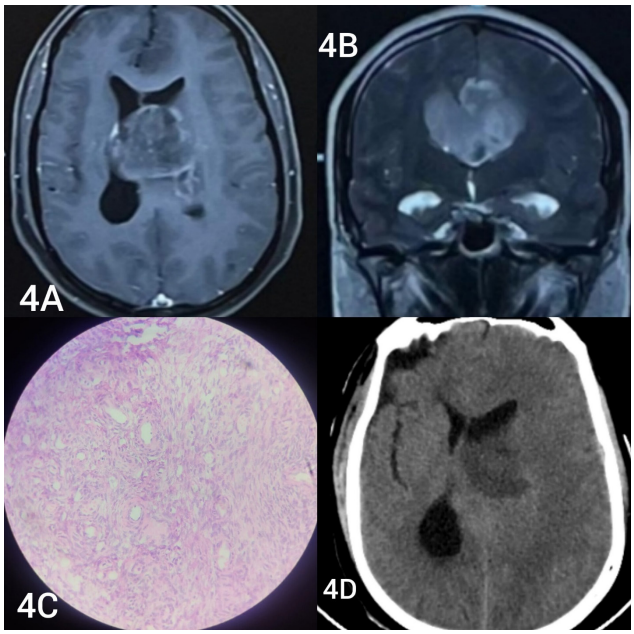


Figure 4: (A) Axial and (B) coronal T1-weighted post-contrast MRI showing a well-defined peripherally enhancing mass in the body of the corpus callosum and cingulate gyrus (Case 4). (C) Histopathology (H&E, 400×) showing classic oligodendroglial morphology with perinuclear halos and chicken-wire vasculature. (D) Postoperative CT brain plain showing subtotal excision.

DISCUSSION

Tumors involving the corpus callosum represent a complex neurosurgical and neuro-oncological challenge due to their deep midline location, tendency for bilateral spread, and potential for neurocognitive deficits.

The clinical signs of these tumors commonly include progressive headaches and motor weakness, which are often caused by large tumors that may extend into the motor pathways. The corpus callosum contains intricate fiber connections linking the two hemispheres of the brain. Using diffusion tensor imaging, Rimkus et al. examined the neuronal damage in the corpus callosum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, finding significant destruction, particularly in the posterior midbody and splenium. Additionally, research on traumatic brain injury has shown that acceleration forces affecting the corpus callosum, especially at the genu, are linked to poorer outcomes. [3,4,5] Conversely, tumors that invade the splenium of the corpus callosum are also associated with a worse prognosis, as this area is involved in various pathways related to memory and cognitive functions. Pathological changes in the splenium thus contribute to a more negative prognosis.[6] Radiologically, these tumors demonstrated classical features of callosal involvement—T2/FLAIR hyperintensity, irregular peripheral enhancement, blooming on SWI, and midline crossing in high-grade cases. In our series Splenial and posterior body involvement, seen in Case 1, has been associated with poorer outcomes as reported by Tunthanathip et al. (2017). [7] other 3 cases (case 2,3,4) originate from the body of corpus callosum. Importantly, two patients (Cases 2 & 3) demonstrated midline-crossing lesions, consistent with "butterfly glioma" patterns, which are known for aggressive behaviour and limited resectability.

The present case series includes two high-grade astrocytomas (WHO grade IV) and two oligodendrogliomas (WHO grade II and III), all with corpus callosum involvement. Notably, all tumors were IDH1 mutant, indicating secondary glioma origin and potentially more favourable prognosis compared to IDH-wildtype counterparts.

Previous studies have identified several clinical factors that negatively impact the prognosis of low-grade gliomas. These include being older than 40 years at the time of diagnosis, having neurological deficits (such as seizures) before surgery, a tumor diameter greater than 6 cm, a Karnofsky Performance Status (KPS) score of less than 70, tumors crossing the midline, and an astrocytoma histology subtype.[8,9,10] For high-grade gliomas, negative factors include being over 50 years old, a KPS score under 70, the glioblastoma subtype, tumor resection exceeding 98%, and postoperative treatment with radiation and temozolomide.[11,12,13,14]. In our study, two cases (case 1 & case 3) have a KPS score of 80, one case (case 2) has a KPS score of 60 and one case (case 4) has a KPS score of 20. Multivariable analysis has shown that the glioblastoma histology subtype is a significant unfavourable predictor of survival. In gliomas, both the histologic subtype and grade play a critical role in determining prognosis.[15] The median overall survival for low-grade glioma patients ranges from 100 months to 10.5 years [8,9], 16 months for anaplastic astrocytoma, and between 6 to 14 months for glioblastoma.[16,17].

From the literature, studies by Cui et al. (2021) [18] and Forster et al. (2020) [19] support the role of multimodal surgical techniques (neuronavigation, intraoperative MRI, neuromonitoring) in safely achieving higher extent of resection (EOR), which correlates with better survival and functional outcomes. However, due to limited resources and lower socioeconomic status of patients we could not use all resources. In our cases, all patients underwent surgical excision tailored to tumor location, followed by adjuvant chemoradiotherapy. Molecular profiling further guided therapeutic strategies, particularly in distinguishing astrocytic from oligodendroglial lineages using ATRX and p53 markers. These findings reinforce the emerging view that even tumors involving the corpus callosum, once considered inoperable, can benefit from aggressive resection and individualized treatment. Integration of imaging, surgical planning, and molecular diagnostics is essential for optimizing outcomes in these patients.

CONCLUSION:

Butterfly Gliomas involving the corpus callosum are a heterogeneous group of tumors with distinct radiological and molecular characteristics. While traditionally associated with poor prognosis, advances in surgical and diagnostic techniques have enabled more aggressive and individualized management. Age, KPS score and neurological condition at presentation, IDH mutation status, histological subtype, and extent of resection remain critical determinants of outcome. Early diagnosis, integrated molecular profiling, and tailored multimodal therapy are essential to optimize survival and functional outcomes in these challenging cases.

REFERENCES

1. Bourekas, E.C., Varakis, K., Bruns, D., Christoforidis, G.A., Baujan, M., Slone, H.W., et al. Lesions of the corpus callosum: MR imaging and differential considerations in adults and children. AJR Am J Roentgenol., 200,179,1,251–257.
2. Georgy, B.A., Hesselink, J.R., Jernigan, T.L. MR imaging of the corpus callosum. AJR Am J Roentgenol. 1993,160,5,949–955.
3. Mendelsohn, D.B., Levin, H.S., Harward, H., Bruce, D. Corpus callosum lesions after closed head injury in children: MRI, clinical features and outcome. Neuroradiology. 1992,34,5,384–388.
4. Cicuendez, M., Castaño-León, A., Ramos, A., Hilario, A., Gómez, P.A., Lagares, A. Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma. Acta Neurochir (Wien). 2017,159,1,25–32.
5. Matsukawa, H., Shinoda, M., Fujii, M., Takahashi, O., Yamamot,o D., Murakata, A., et al. Genu of corpus callosum in diffuse axonal injury induces a worse 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. Acta Neurochir (Wien). 2011,153,9,1687–1693.
6. Sammler, D., Kotz, S.A., Eckstein, K., Ott, D.V., Friederic,i A.D. Prosody meets syntax: The role of the corpus callosum. Brain. 2010,133,Pt 9,2643–2655.
7. Tunthanathip, T., Ratanalert, S., Sae-heng, S., Oearsakul, T. Butterfly tumor of the corpus callosum: Clinical characteristics, diagnosis, and survival analysis. J Neurosci Rural Pract. 2017,8,Suppl 1,S57–S65.
8. Leighton, C., Fisher, B., Bauman, G., Depiero, S., Stitt, L., MacDonald, D., et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: An analysis of prognostic factors and timing of radiation. J Clin Oncol. 1997,15,4,1294–1301.
9. Lote, K., Egeland, T., Hager, B., Stenwig, B., Skullerud, K., Berg-Johnsen, J, et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: A retrospective study in 379 patients. J Clin Oncol. 1997,15,10,3129–3140.
10. Pignatti, F., van den Bent, M., Curran, D., Debruyne, C., Sylvester, R., Therasse, P., et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J Clin Oncol. 2002,20,8,2076–2084.
11. Lacroix, M., Abi-Said, D., Fourney, D.R., Gokaslan, Z.L., Shi, W., DeMonte, F., et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001,95,2,190–198.
12. Sarica, F.B., Cekinmez, M., Tufan, K., Sen, O., Onal, H.C., Mertsoylu, H., et al. Five-year follow-up results for patients diagnosed with anaplastic astrocytoma and effectiveness of concomitant therapy with temozolomide for recurrent anaplastic astrocytoma. Asian J Neurosurg. 2012,7,4,181–189.
13. Stupp, R., Hegi, ME., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Taphoorn, M.J., Janzer, R.C., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009,10,5,459–466.
14. Wen, P.Y., Kesari, S. Malignant glioma in adults. N Engl J Med. 2008,359,5,492–507.
15. Iwamoto, F.M., Reiner, A.S., Nayak, L., Panageas, K.S., Elkin, E.B., Abrey, L.E. Prognosis and patterns of care in elderly patients with glioma. Cancer. 2009,115,23,5534–5540.
16. Filippini, G., Falcone, C., Boiardi, A., Broggi, G., Bruzzone, M.G., Caldiroli, D., et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. Neuro Oncol. 2008,10,1,79–87.
17. Ma, X., Lv, Y., Liu, J., Wang, D., Huang, Q., et al. Survival analysis of 205 patients with glioblastoma multiforme: Clinical characteristics, treatment and prognosis in China. J Clin Neurosci. 2009,16,12,1595–1598.
18. Cui, M., Chen, H., Sun, G., Liu, J., Zhang, M., Lin, H., et al. Combined use of multimodal techniques for the resection of glioblastoma involving corpus callosum. Acta Neurochir (Wien). 2022,164,3,689–702. doi:10.1007/s00701-021-05008-6
19. Forster, M.T., Behrens, M., Lortz,.I, et al. Benefits of glioma resection in the corpus callosum. Sci Rep. 202,10,16630. doi:10.1038/s41598-020-73928-x

Address for correspondence :
Kavan Joshipura
kavanjoshipura4561@gmail.com

IN MEMORIAM



Проф. А-р Стефка Тодорова Янчева, д.м.н.

5.02.1940 г. – 18.03.2026 г.

Проф. Янчева е родена в гр. Айтос. Завършва медицина през 1964 г. във ВМИ – София. От 1956 г. е редовен аспирант, а от 1971 г. – асистент в НИНПН, София. През 1971 г. придобива специалност по неврология. Специализирала в Германия, Швеция и Русия. От 1971 г. е доктор по медицина, а от 1990 г. – доктор на медицинските науки. През 1983 г. е избрана за доцент по неврология към катедрата по неврология на МУ София, а през 1991 г. – за професор. От 1994 г. до 2010 г. е началник на неврологична клиника в УСБАЛНП „Св. Наум“. Била е член на управителния съвет на болницата.

Била е дългогодишен председател на държавната комисия за придобиване на специалност по неврология. Има около 200 научни публикации. Съавтор на 4 монографии, редактор на учебник и ръководство по неврология.

Въвежда у нас SPECT и Доплерова сонография за изследване на неврологично болни. Работи активно в областта на мозъчносъдовите заболявания и деменциите. Председател е на дружество „деменции“, главен секретар на „Фондация предпазване от мозъчни инсулти“. Член е на редакционните колегии на редица научни списания, член на ръководството и председател на „Дунавски симпозиум“. През 2004 г. е удостоена с почетен знак „Български лекар“.

Проф. Янчева е обучила множество невролози в България. С присъщата и човечност и отзивчивост ще остави светъл спомен в сърцата на всички.

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ
1929

XXV

НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО

НЕВРОЛОГИЯ



28-31
МАЙ
2026

Конгресен център на хотел Интернационал
к.к. Златни пясъци

Zocap®

zonisamide

Поемете контрол в лечението на епилепсията



Лекарствен продукт по лекарско предписание.

За повече информация:
ХелтХъб България ООД
гр. София 1111, р-н Слатина,
ул. Гео Милев, 13А
Тел: 0888 989 383

makpharm

ИАЛ-18886-04.05.2026 г.

НН-BG-052026-02

Zocap®

zonisamide

Поемете контрол в лечението на епилепсията



Лекарствен продукт по лекарско предписание.

За повече информация:
ХелтХъб България ООД
гр. София 1111, р-н Слатина,
ул. Гео Милев, 13А
Тел: 0888 989 383

makpharm

ИАЛ-18886-04.05.2026 г.

НН-BG-052026-02