ISSN 1311-8641

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Сдружение „Българско дружество по неврология“
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology



ТОМ 7 / БРОЙ 5
ДЕКЕМВРИ, 2007

VOLUME 7 / NUMBER 5
DECEMBER, 2007

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

КОЛИЧЕСТВЕН АНАЛИЗ НА ЕЕГ И ФАРМАКО-ЕЕГ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ БОЛНИ С ЕПИЛЕПСИЯ
К.Белберова, А.Алексиев 209

ДЕГЕНЕРАТИВНА ЛУМБАЛНА СПОНДИЛОЛИСТЕЗА
П. Цветанов, И. Вълков, Б. Стаменов, В. Росманов, Л. Йовчева, С. Няголова , Н. Тоцев 216

НЕФАРМАКОЛОГИЧНА НЕВРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ
Д. Масларов, В. Калайджиев 219

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

НЕВРОНАЛНИ ЦЕРОИДЛИПОФУСЦИНОЗИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ: НЕ ТОЛКОВА РЕДКИ, НО ТРУДНО РАЗПОЗНАВАНИ В БЪЛГАРИЯ
П. Димова,В. Божинова, З. Лукач 225

ХРОНИЧНА ЧЕРНОДРОБНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА
М. Даскалов, Н. Цолова, М. Рашева, С. Стойнов, А. Александров 231

ЕДИНИЧНИ И МНОГОКРАТНИ А-ВЪЛНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ
А. Св. Александров, Н. Мурадян, М. Даскалов, Б. Ишпекова 237

КОНГЕНИТАЛЕН МИАСТЕНЕН СИНДРОМ ТИП IA (ФАМИЛНА ИНФАНТИЛНА МИАСТЕНИЯ) ПРИ БЪЛГАРСКИТЕ РОМИ
В. Гергелчева, И. Литвиненко, С. Черникова, В. Божинова, В. Михайлова, Б. Ишпекова, Л. Ангелова, И. Иванов, П. Димова, А. Оскар, А. Йорданова, Б. Емар, А. Енгел, Х. Локмюлер, Л. Калайджиева, И. Търнев 242

CONTENTS

REVIEWS

QUANTITATIVE EEG ANALYSIS AND PHARMACOEEG STUDIES IN PATIENTS WITH EPILEPSY
K.Belberova, A.Alexiev 209

DEGENERATIVE LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS
P.Tzvetanov, I. Volkov, B. Stamenov, V. Rossmanov, L. Yovcheva, S. Niagulova, N. Tocev 216

NON-PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ACUTE STROKE
D. Maslarov, V. Kalaidjiev 219

ORIGINAL PAPERS

NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSES IN CHILDHOOD: NOT SO RARE, BUT DIFFICULT DIAGNOSIS IN BULGARI
P. Dimova, V. Bojinova, Z. Lukacs 225

CHRONIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS – CLINICAL, NEUROPSYCHOLOGICAL AND EEG STUDY
M. Daskalov, N. Tzolova, M. Rasheva, S. Stoinov, A. Alexandrov 231

SINGLE AND MULTIPLE A-WAVES IN PATIENTS WITH DIABETIC NEUROPATHY IN THE LOW BACK PATHOLOGY
AS Alexandrov, N Muradyan, M Daskalov, B Ishpekova 237

CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME TYPE IA (FAMILIAL INFANTILE MYASTHENIA) IN BULGARIAN ROMA
V. Guergueltcheva, I. Litvinenko, S. Cherninkova, V. Bojinova, V. Mihaylova, B. Ishpekova, L. Angelova, I. Ivanov, P. Dimova, A. Oscar, A. Jordanova, B. Eymard, A. Engel, H. Lochmuller, L. Kalaydjieva, I. Tournev 242

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Сдружение „Българско дружество по неврология“
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Алексиев А.	София
Балдаранов Д.	София
Божинов Ст.	Плевен
Божинова В	София
Василева Е.	София
Василева Т.	Пловдив
Ганева Г.	София
Георгиев Д.	София
Герасимов Б.	София
Гозманов Г.	Пловдив
Григорова О.	София
Делева Н.	Варна
Захариев З.	Пловдив
Иванова Л.	София
Ишпекова Б.	София
Колев О.	София
Манчев И.	Ст.Загора
Масларов Д.	София
Миланов И.	София
Миланова М.	София
Минчев Д.	Варна
Никоевски Н.	София
Петров И.	София
Петрова Ю.	София
Райчев И.	София
Рашева М.	София
Стаменов Б.	Плевен
Титянова Е.	София
Трайков Л.	София
Търнев И.	София
Хавезова Л.	Варна
Хаджиев Д	София
Хаджипетрова Е.	Пловдив
Хараланов Л.	София
Цанкова Ц.	София
Чалъкова Н.	Пловдив
Чернинкова С.	София
Шотеков П.	София
Янчева С.	София

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ:
И. Миланов, П. Стаменова, И. Велчева
СЕКРЕТАР:
М. Даскалов

EDITORS

Alexiev A.	Sofia
Baldaranov D.	Sofia
Bojinov St.	Pleven
Bojinoba V.	Sofia
Vassileva E.	Sofia
Vassileva T.	Plovdiv
Ganeva G.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B.	Sofia
Gozmanov G.	Plovdiv
Grigorova O.	Sofia
Deleva N.	Varna
Zahariev Z.	Plovdiv
Ivanova L.	Sofia
Ishpekova B.	Sofia
Kolev O.	Sofia
Manchev I.	St. Zagora
Maslarov D.	Sofia
Milanov I.	Sofia
Milanova M.	Sofia
Minchev D.	Varna
Nikoevsky N.	Sofia
Petrov I.	Sofia
Petrova U.	Sofia
Raychev I.	Sofia
Rasheva M.	Sofia
Stamenov B.	Pleven
Titianova E.	Sofia
Traykov L.	Sofia
Tarnev I.	Sofia
Havezova L.	Varna
Hadjiev D.	Sofia
Hadjipetrova E.	Plovdiv
Haralanov L.	Sofia
Tzankova Tz.	Sofia
Chalakova N.	Plovdiv
Charninkova S.	Sofia
Shotekov P.	Sofia
Yancheva S.	Sofia

EDITOR IN CHIEF:
I. Milanov, P. Stamenova, I. Velcheva
SECRETARY:
M. Daskalov

Publisher Color Studio®

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

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

-Редакционна статия с текст до3 страници. Възлага се от Редколегията.

-Оригинални статии - до 8 страници, включително таблици, фигури, книгопис. Към тези статии се изисква резюме на български и английски език общо до 40 реда, отпечатани на отделни страници.

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

Оригиналните статии включват кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис.

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

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

-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 .

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

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

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

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

Книгописът да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като в началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло. В текста цитираните автори да се представят с пореден 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/, том, година на издаване, 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, 25, 1994, 6, 1099-1104.

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

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

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

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

При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

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

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8
МБАЛ " Царица Йоанна" - ЕАД Клиника по неврология
Проф. П.Стаменова

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

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

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

All authors should approve and sign the final manuscript.

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

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Bialo more str.
Department of Neurology University Hospital „ Queene Jovanna“:
Prof. P. Stamenova

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

КОЛИЧЕСТВЕН АНАЛИЗ НА ЕЕГ И ФАРМАКО-ЕЕГ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ БОЛНИ С ЕПИЛЕПСИЯ
К.Белберова, А.Алексиев 209

ДЕГЕНЕРАТИВНА ЛУМБАЛНА СПОНДИЛОЛИСТЕЗА
П. Цветанов, И. Вълков, Б. Стаменов, В. Росманов, Л. Йовчева, С. Няголова , Н. Тоцев 216

НЕФАРМАКОЛОГИЧНА НЕВРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ
Д. Масларов, В. Калайджиев 219

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

НЕВРОНАЛНИ ЦЕРОИДЛИПОФУСЦИНОЗИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ: НЕ ТОЛКОВА РЕДКИ, НО ТРУДНО РАЗПОЗНАВАНИ В БЪЛГАРИЯ
П. Димова,В. Божинова, З. Лукач 225

ХРОНИЧНА ЧЕРНОДРОБНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА
М. Даскалов, Н. Цолова, М. Рашева, С. Стойнов, А. Александров 231

ЕДИНИЧНИ И МНОГОКРАТНИ А-ВЪЛНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ
А. Св. Александров, Н. Мурадян, М. Даскалов, Б. Ишпекова 237

КОНГЕНИТАЛЕН МИАСТЕНЕН СИНДРОМ ТИП IA (ФАМИЛНА ИНФАНТИЛНА МИАСТЕНИЯ) ПРИ БЪЛГАРСКИТЕ РОМИ
В. Гергелчева, И. Литвиненко, С. Чернинкова, В. Божинова, В. Михайлова, Б. Ишпекова, Л. Ангелова, И. Иванов, П. Димова, А. Оскар, А. Йорданова, Б. Емар, А. Енгел, Х. Локмюлер, Л. Калайджиева, И. Търнев 242

ЧЕСТОТА НА ε4 АЛЕЛ НА АПОЛИПОПРОТЕИН Е ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР
Л. Трайков, Ш. Мехрабиан, А. Йорданова, М. Райчева, М. Петрова, Я. Желев, И. Йорданова, И. Кременски 245

ИНТЕРМЕДИЕРНА ФОРМА НА БОЛЕСТ НА NIEMANN-PICK ПРИ БЪЛГАРСКИ РОМИ
В. Михайлова, И. Търнев, Я. Хантке, И. Синигерска, С.Чернинкова, М. Радионова, М. Райчева ,С. Кръстев, И. Трайкова, А. Шмаров, В. Гаврикова, Б. Милев, Р. Тинчева, Д. Куюмджиев, Л.Калайджиева 249

РАБДОМИОЛИЗА С ПРИНОС НА ДВА СЛУЧАЯ – РАЗЛИЧНА ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЕ, СВЪРЗАНИ С РАЗЛИЧЕН ИЗХОД
М. Клисурски, Е. Василева, Б. Делийска, Я. Христов, Д. Атанасова, Ц. Балдев, Ц. Велковски, М. Миланова 255

КРЪВОСНАБДЯВАНЕ НА МОЗЪЧНИ ТРАНСПЛАНТАТИ
Й. Панов 261

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

НЕВРОДЕГЕНЕРАЦИЯ С ОТЛАГАНЕ НА ЖЕЛЯЗО В МОЗЪКА (СИНДРОМ НА HALLERVORDEN-SPATZ)
Л. Трайков, Ш. Мехрабиан, М. Райчева, М. Петрова, Я. Желев, О. Кълев 265

CONTENTS

REVIEWS

QUANTITATIVE EEG ANALYSIS AND PHARMA-COEEG STUDIES IN PATIENTS WITH EPILEPSY
K.Belberova, A.Alexiev 209

DEGENERATIVE LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS
P.Tzvetanov, I. Volkov, B. Stamenov, V. Rossmanov, L. Yovcheva, S. Niagulova, N. Tocev 216

NON-PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ACUTE STROKE
D. Maslarov, V. Kalaidjiev 219

ORIGINAL PAPERS

NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSES IN CHILDHOOD: NOT SO RARE, BUT DIFFICULT DIAGNOSIS IN BULGARI
P. Dimova, V. Bojinova, Z. Lukacs 225

CHRONIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS – CLINICAL, NEUROPSYCHOLOGICAL AND EEG STUDY
M. Daskalov, N. Tzolova, M. Rasheva, S. Stoinov, A. Alexandrov 231

SINGLE AND MULTIPLE A-WAVES IN PATIENTS WITH DIABETIC NEUROPATHY IN THE LOW BACK PATHOLOGY
AS Alexandrov, N Muradyan, M Daskalov, B Ishpekova 237

CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME TYPE IA (FAMILIAL INFANTILE MYASTHENIA) IN BULGARIAN ROMA
V. Guergueltcheva, I. Litvinenko, S. Cherninkova, V. Bojinova, V. Mihaylova, B. Ishpekova, L. Angelova, I. Ivanov, P. Dimova, A. Oscar, A. Jordanova, B. Eymard, A. Engel, H. Lochmuller, L. Kalaydjieva, I. Tournev 242

APOLIPOPROTEIN E ε4 ALLELE FREQUENCY IN BULGARIAN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE.
L. Traykov, S. Mehrabian, A. Jordanova, M. Raycheva, M. Petrova, Y. Jelev, I. Jordanova,I.Kremensky 245

INTERMEDIATE TYPE OF NIEMANN-PICK DISEASE IN BULGARIAN ROMA
V. Mihaylova, I .Tournev, J .Hantke, I. Sinigerska, S. Cherninkova, M .Radionova M. Raicheva, S. Krastev, I. Traikova, A. Shmarov, V .Gavrikova, B.Milev ,R Tincheva, D .Khuyomdziev, L .Kalaydjieva 249

TWO CASES OF RHABDOMYOLYSIS WITH DIFFERENT ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT AND FINAL OUTCOME
M. Klissurski, E. Vassileva, B. Deliiska, Y. Hristov, D. Atanasova, Tz. Baldev, Tz. Velkovski, M.Milanova 255

NEOVASCULARIZATION OF THE BRAIN'S GRAFTS
Y. Panov 261

CASE REPORT

NEURODEGENERATION WITH BRAIN IRON ACCUMULATION (HALLERVORDEN-SPATZ SYNDROME)
L. Traykov, S. Mehrabian, M. Raycheva, M. Petrova, Y. Zhelev, O. Kalev 265

Обзор
КОЛИЧЕСТВЕН АНАЛИЗ НА ЕЕГ И ФАРМАКО-ЕЕГ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ БОЛНИ С ЕПИЛЕПСИЯ

К. Белберова, А. Алексиев
УМБАЛ „Александровска” ,Клиника по неврология, Медицински университет –София

SUMMARY

QUANTITATIVE EEG ANALYSIS AND PHARMACOEEG STUDIES IN PATIENTS WITH EPILEPSY

K.Belberova, A.Alexiev

Digital EEG represents significant, technologically new advance in the development of electroencephalography and provides not only more accurate and convenient way for registration, storage, analysis and visual EEG interpretation, but moreover further computer-assisted signal processing enables obtaining of additional otherwise inaccessible information. Published literature indicates that quantitative EEG analysis (QEEG) is still underutilized in clinical setting. Nevertheless existing data support its promising potential application in the field of epileptology as objective and sensitive tool for identification and evaluation of background abnormalities, monitoring CNS effects of antiepileptic drugs, early detection and prediction of neurotoxicity as well as an additional tool in the assessment of cerebral and cognitive dysfunctions associated with other neurological disorders.

KEY WORDS: EEG, quantitative analysis, background abnormalities, epilepsy, antiepileptic drugs.

РЕЗЮМЕ

Дигиталната електроенцефалограма /ЕЕГ/ е значителен, технологично нов етап в развитието на методиката, който позволява не само усъвършенстване и улесняване на регистрацията, съхраняването, анализа и визуалната интерпретация, но и по-нататъшната компютърна обработка на сигнала и позволява получаването на допълнителна, недостижима по друг начин информация. Данните от литературата показват, че количественият ЕЕГ анализ все още не се е утвърдил на полагащото му се място в клиничната практика, но въпреки това убедително насочват към потенциалното му успешно приложение в областта на епилептологията за установяване и проследяване на промените в основната активност при болните с епилепсия, за мониториране на централните ефекти от антиепилептичното лечение, ранна детекция и прогнозиране на невротоксични прояви, а така също и като допълнителен метод в оценката на когнитивните функции при други заболявания на ЦНС.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ЕЕГ, количествен анализ, основна активност, епилепсия, антиепилептични лекарства.

Преди повече от 80г. Hans Berger демонстрира, че човешкият мозък, генерира електрически сигнали, които могат да бъдат записани от скалпа, и нарича регистрацията енцефалограма. Тази първа техника, способна да отбелязва промените във функцията на човешкия мозък, бива усъвършенствана и след Втората световна война се утвърждава като един от основните инструментални методи на изследване в неврологичната диагностика.

През последните години сме свидетели на значителен напредък в диагностиката в резултат на скокообразно развитие в невроизобразяващите методики. MRI, SPECT, PET, fMRI предлагат изключително висока способност за локализация. На пръв поглед изглежда, че акцентът в неврологичната диагностика се е изместил към невроизобразяващите методи, но паралелно с възможностите на тези техники за реалистично представяне на структурата и функцията на човешкия мозък, се разширяват значително и възможностите на клиничната неврофизиология. Навлизането в практиката на дигиталната ЕЕГ осигурява възможност да се обработват ЕЕГ записите по различни начини, което позволява екстракцията на недостижима по друг начин информация. Нещо повече, с помощта на съвременните компютърни технологии е възможна едновременната регистрация на електроенцефалограма с MRI, SPECT и PET, което позволява мултимодално изобразяване, способно да разкрие повече подробности от всяка една модалност самостоятелно.

Електроенцефалографията представлява функционален метод за регистрация на мозъчната електрична активност, осъществена чрез непрекъснат запис на потенциалните разлики на електрическите полета, регистрирани посредством електроди, най-често от повърхността на главата. Дигиталната ЕЕГ представлява значителен, технологично нов етап в развитието на ЕЕГ с многобройните предимства, в сравнение с аналоговата ЕЕГ, при регистрирането, съхраняването, анализа и представянето на резултатите, включително и от отдалечена точка (през интернет). Дигиталната ЕЕГ е икономична и съхраняваща времето в допълнение на предлаганите възможности за клинична диагноза и научноизследователска дейност. С усъвършенстването и все по-широкото навлизане на компютърната технология, може да се очаква получаването на нови данни, които ще разширят разбиранията за здравия и заболелия човешки мозък и ще разширят диагностичното приложение на ЕЕГ (1,2,14,19,68).

Основният метод за разчитане и интерпретация на ЕЕГ е визуалният анализ. При него обаче се борави с описателна и степенуваща терминология. Оценката е субективна и зависи в голяма степен от обучението и опита на енцефалографиста и точна количествена оценка на вълните, на тяхното съотношение или пространствено разпределение е невъзможна. Това е обосновало разработването на различни методи за допълнително обективизиране на анализа на енцефалограмата. Важна предпоставка за това е възможността, която предоставят компютърните технологии за използването на сложни математически алгоритми, които значително разширяват кръгозора и приложението на методиката. Някои от тях вече са заели твърдо място в диагностиката, други широко се използват в научните изследвания, но все още очакват своето място в клиничната практика. Непрекъснато се разработват все по-сложни методи, използващи потенциала на компютърните технологии, които очакват своето бъдещо потвърждение (1,14,19,68).

КОЛИЧЕСТВЕН АНАЛИЗ НА ЕЕГ (КОЛИЧЕСТВЕНА ЕЕГ) - ПРИНЦИПИ

Дигиталната ЕЕГ позволява не само усъвършенстване и улесняване на визуалната интерпретация на ЕЕГ, но и изразената в цифров вид информация за сигнала може да бъде обект на по-нататъшна обработка, което позволява получаването на допълнителна, недостижима по друг начин информация. Количественият ЕЕГ анализ продължава да бъде проучван като метод за установяване на клинично значими промени, които не са разкрити чрез визуален анализ. Понастоящем количествената ЕЕГ се приема като допълнение на рутинната ЕЕГ в клиничната практика. Количественият ЕЕГ анализ не може да се използва самостоятелно. Лекарите, прилагащи този метод в клиничната практика, трябва задължително да бъдат опитни енцефалографисти, които имат задълбочено познание и разбиране на прилаганите методи на анализ (1,43,46,68).

Количествената ЕЕГ е математическа обработка на дигитално записаната ЕЕГ с цел да се подчертаят специфични компоненти на вълните, да се трансформира ЕЕГ в друг формат или домейн, като добавя практическа информация или асоциира цифровите резултати с ЕЕГ-данните за последващ анализ или сравнение (19,43,68).

Количественият анализ на ЕЕГ (количествена ЕЕГ) включва следните компоненти:

1. Сигнален анализ - включва честотен анализ; автоматичен анализ на събития; мониториране и тенденция; анализ на източника.
2. Топографски анализ (Brain Mapping)
3. Статистически анализ – включва сравнение с нормативни стойности; диагностичен дискриминационен анализ (43).

ЧЕСТОТЕН (СПЕКТРАЛЕН) АНАЛИЗ НА ЕЕГ

ЕЕГ отразява непрекъснатите колебания на мозъчната електрична активност, които се изобразяват на електроенцефалограмата като непрекъснат вълнообразен сигнал, представящ промените в големината на сигнала във времето /във времевия домейн/. От математическа гледна точка, всеки сигнал може да бъде представен като функция. Честотният анализ описва функцията в честотния домейн, т.е по отношение на честотата. Представянето във времевия домейн показва как сигналът се променя с времето, а в честотният домейн - каква част от сигнала лежи в даден честотен диапазон (1,14,19,68).

Основният и най-често използван метод за честотен анализ е трансформацията на Fourier. Тя се основава на концепцията, че всяка произволна вълна може да бъде представена като сума от хармонични, синусоидни/косинусоидни вълни, които могат да бъдат описани посредством коефициенти, даващи информация за тяхната амплитуда, фаза и честота. Важно е да се подчертае, че трансформацията на Fourier е обратима, тоест от получения спектър може да се реконструира оригиналният сигнал, тъй като тя съдържа информация не само за големината на всеки честотен компонент, но и за неговата фаза. Получената информация може да бъде представена като вектор, комплексно число или с големина и фаза. Fast Furier Transform (FFT) е математически алгоритъм за бързо изчисляване на трансформацията на Fourier и е лесно приложим в условията на съвременните компютърни технологии, което го прави особено подходящ за широк кръг приложения. Първият предложен и най-масово използван FFT алгоритъм е въведен от Cooley и Tukey през 1965г. Анализът на Fourier намира изключително широко научно и практическо приложение – телекомуникации, физика, теория на числата, анализ на сигнали, статистика, теория на вероятностите, акустика, оптика, океанография, криптография, геометрия, медицина. В редица приложения информацията за фазата на сигнала няма съществено значение. По такъв начин може да се анализира само зависимостта на амплитудата спрямо честотата – генерира се амплитуден спектър (14,19,24,68).

След получаването на амплитудния спектър или спектъра на мощността, могат да бъдат количествено оценени редица спектрални характеристики на ЕЕГ сигнала. Такива са: абсолютна и относителна амплитуда или мощност, честотни параметри като Edge frequency (гранична честота), Mean/Average frequency (средна честота), Peak frequency (пикова честота), Median frequency (срединна честота). Всеки един от тези параметри може да бъде анализиран за целия изследван честотен диапазон или за дадена част от него /напр. алфа диапазон/, като може да бъде анализиран и съпоставян също така по региони или по отвеждания (19).

Главно ограничение на спектралния анализ е загубата на информация за морфологията на вълните след трансформацията им в честотния домейн. Дадена стойност на честотна характеристика не показва вълновата морфология, нито колко пъти дадена вълна се е появила. По такъв начин една и съща стойност на спектрална характеристика може да бъде резултат или от непрекъснати нискоамплитудни вълни или от интермитентни високоамплитудни вълни в същия честотен диапазон. Следователно клинично значима информация (като например наличието на епилептиформени транзиенти) може да бъде загубена, поради което е изключително важно изходната ЕЕГ да бъде предварително визуално анализирана. Също така е важно опитен енцефалографист да избере сегментите от ЕЕГ за спектрален анализ – с оглед да се анализират сегменти без артефакти или транзиенти и да се улесни интерпретацията на резултатите (19,43).

Прилагат се и други методи, които сравняват сигнала по честота, амплитуда и фаза. Повечето от тях се основават на, или използват кръс-корелационен анализ и кохерентни функции. Все още в експериментални условия и от мултидисциплинарни екипи се разработват нови и все по-сложни методи за ЕЕГ анализ - невронни мрежи, теория на хаоса и др. (14,19,43).

ПРИЛОЖЕНИЯ НА КОЛИЧЕСТВЕНИТЕ МЕТОДИ ЗА АНАЛИЗ НА ЕЕГ

Основното приложение на ЕЕГ е в диагностиката и характеризирането на нарушенията на мозъчната активност. Много неврологични заболявания могат да нарушат функцията на мозъка, без непременно да засягат неговата структура. ЕЕГ може да осигури важна диагностична информация в случаите, когато КТ или МРТ, които основно изследват анатомичната структура на мозъка, са нормални или недостатъчно информативни. При наличието на структурни промени, идентифицирани чрез невроизобразяващите техники, ЕЕГ може да даде допълнителна информация по отношение на типа и степента на придружаващите функционални нарушения (5,43,19,68).

Количествените ЕЕГ методи са значими, както в научен, така и в клиничен аспект при диагнозата и диференциалната диагноза, количествената оценка на когни-

тивните нарушения, проследяването и лечението на деменцията. Повечето промени в количествените параметри на основната активност при демеция могат да бъдат установени и на рутинната ЕЕГ, но количественият спектрален анализ позволява да се установи по категоричен начин на по-ранен етап наличието на абнормно забавяне на основната активност, което да бъде количествено оценено, и това носи допълнителна информативност към стандартната ЕЕГ. Количествената изразеност на промените кореспондира с тежестта на когнитивния дефицит и вероятността за прогресия (43).

Различни колективи изучават промените в количествените параметри и възможностите на количествените ЕЕГ методи в различни аспекти: 1. За оценка на наличието и степента на когнитивни и паметови нарушения (7,34,35). 2. За установяването на органична етиология на когнитивните нарушения и дифиренциране от функционални състояния като тревожност, депресия и др., (46). 3. За диференциране на Болестта на Алцхаймер /БА/ и съдовата деменция от когнитивните промени при нормалното стареене (4,10,28,35,38,48,49). 4.За разграничаване на БА от други деменции, а така също между формите на БА с различна възраст на начало (51,52). 5. Корелация между данните от количествения ЕЕГ анализ и РЕТ при здрави индивиди и за детекцията на съдова и дегенеративна деменция (4,62,63,64). 6. За оценка на ефектите на различни лекарства върху спектралните параметри, както при здрави, така и при различни форми на когнитивни нарушения. (3,40,54). 7. За оценка на тежестта и прогнозата на чернодробна енцефалопатия (6).

Въпреки, че КТ и МРТ са основен метод на избор за локализация и диференциране на инфаркт от хеморагия, тумор или други фокални мозъчни лезии (59), проучвания при мозъчно-съдовата болест са показали, че редица спектрални ЕЕГ параметри имат чувствителност над 80% и добра специфичност, както и значима корелация между ЕЕГ промените и регионалния мозъчен кръвоток или метаболизъм в исхемични и неисхемични области. (42). Много от тях са демонстрирали, че количественият анализ на ЕЕГ може да установи с висока степен на достоверност фокални промени, които са дискретни и биха могли да бъдат пропуснати при първоначалния визуален анализ на ЕЕГ (44), особено в началото, когато КТ е все още нормална или когато исхемията е лека и предизвиква мозъчна дисфункция без морфологични изменения (30). Съчетанието на непрекъснато ЕЕГ мониториране с автоматична детекция на епилептични пристъпи и компресиран спектрален анализ позволява да се установят рано остри интракраниални усложнения и да се провежда скрийнинг за възможни епилептични пристъпи при високо-рискови пациенти в интензивно отделение или по време на операции като каротидна ендартеректомия (43,53,67), а така също позволява контрол на терапията (26,27).

Съществуват голям брой публикаци, прилагащи различни методи на количествен анализ за оценка на пациенти с тумори, амиотрофична латерална склероза, Болест на Паркинсон, Gilles de la Tourette синдром, ЧМТ, мигрена, хронична болка, шизофрения, депресия, алкохолизъм, тютюнопушене, интоксикации, невrофизиологични проучвания при деца с нарушения на вниманието и обучението (39,43,46).

ФАРМАКО ЕЕГ

Количественият спектрален анализ на основната активност на мозъка е утвърдена методика за обективно описание на влиянието върху централната нервна система на различни лекарства, прилагани при хората (24).

Още H. Berger в дисертацията си "Uber das Electroencephalogram des Menschen" (1931) съобщава за ЕЕГ промени в основната активност след прием на психотропни лекарства като барбитурати, кокаин, морфин и скополамин. През следващите години се появяват голям брой публикации, описващи ефектите на различни лекарства върху човешката ЕЕГ. През 80-те години навлизането на компютърните технологии и количествените ЕЕГ методи предоставят значителни възможности да се анализират и диференцират ефектите на различни лекарства и откриват широко поле на приложение в лекарствените проучвания и клиничната фармакология. Създава се ново направление – фармако-ЕЕГ (24). Днес проучванията на ефектите на психотропните лекарства върху мозъчната активност съществено са се развили от качествена оценка към по-достоверни количествени методи с цел да се установят обективно ефектите на психотропните лекарства върху функцията на човешкия мозък (33).

Фармако-ЕЕГ методиката по своята същност представлява прилагане на компютърно базирани количествени методи за анализ на човешката енцефалограма, отведена от скалпа, които в комбинация с определени статистически анализи и изобразяващи техники, позволяват да се направи оценка на ефектите на психотропните лекарства, въз основа на която те могат да се класифицират и да се оцени обективно тяхната бионаличност в таргетния орган – човешкия мозък. Методът позволява да се определи още в ранен стадий дали едно лекарство има ефекти върху централната нервна система, каква би могла да бъде клиничната ефикасност, при какви дози оказва ефект, продължителността на ефекта, еквипотенциалните дози на различни лекарствени форми. Заедно с психофармакологичните процедури, фармако-ЕЕГ е най-чувствителният метод за оценка на лекарствено индуцираните промени във функциите на човешкия мозък, което в съчетание с възможността за оценка на лекарствените ефекти по един неинвазивен, безопасен и репродуцируем начин, са превърнали тази методика в абсолютна необходимост за пълно количествено описание на ефектите на лекарствата върху централната нервна система (25).

Основните задачи на фармако-ЕЕГ са да определи дали едно лекарство оказва ефект върху ЦНС, което се доказва чрез установяването на статистически значими разлики между спектралните профили при плацебо и изследваното лекарство; да определи минималната ефективна доза на лекарството, което се доказва чрез най-малката доза, предизвикваща статистически значима промяна в спектралния профил спрямо плацебо; да определи времето на настъпване и продължителността на ефекта върху ЦНС, което се доказва чрез началото и края на статистически значимите промени в спектралния профил спрямо плацебо. Специфичното приложение на количествената ЕЕГ варира в зависимост от типа на изследваното лекарство (напр. психотропни спрямо непсихотропни лекарства, но с потенциални нежелани ефекти от страна на ЦНС) и характеристиките на таргетната популация (напр. здрави индивиди, или в напреднала възраст, пациенти с неврологични или психиатрични заболявания) (33).

Количествените методи могат да бъдат използвани и за предвиждане на терапевтичните качества на нови лекарства, за съпоставка между фармакодинамиката и фармакокинетиката на дадено лекарство, например за

оценка на централните ефекти според дозата и времето, могат да бъдат използвани за създаване на индекси за централна бионаличност и за определяне на терапевтичния прозорец. Съществуват възможности, при които методиката може да осигури на клинициста обективна база при решението за избор и дозиране на дадено лекарство (29).

Посредством фармако-ЕЕГ методологията е създадена и класификация на психотропните лекарства. Въз основа на лекарствено индуцираните промени в ЕЕГ профилите са определени 8 психофармакологични класа (Табл.1) (33,55).

За съжаление все още няма подобна, основаваща се на количествения ЕЕГ анализ, класификация на отделните типове антиепилептични лекарства. Няма достатъчно систематични данни от количествената оценка на ефектите на антиепилептичните лекарства върху основната активност, като резултатите от многобройните изследвания на ефектите на антиконвулсантите върху ЕЕГ са неednопосочни и често противоречиви. Друга съществена причина е значителната хетерогенност по отношение на топографска локализация, морфологичен субстрат, дори генетично детерминирани ефекти, намиращи отражение в многообразието на епилепсиите и епилептичните синдроми (24,50,69).

Тук е мястото да се отбележи, че в клиничната практика, все още някои, дори и елементарни количествени методи, не са намерили своето рутинно приложение, въпреки че количествената ЕЕГ е доказан обективен и чувствителен метод за оценката на централните ефекти на лекарствата, включително и антиконвулсантите (21,55,57). Една съществена причина е, че количествените ефекти на повечето антиконвулсанти не са описани по ясен и недвусмислен начин. Повечето публикувани проучвания са неконтролирани и открити, с малък брой пациенти, количествените параметри и дори лечението и съпътстващата терапия, характеристиките на пациентите, приложените дози и наличието на други оказващи влияние фактори, не винаги се описват достатъчно информативно. Някои проучвания са провеждани при условията на допълнителна терапия при пациенти с епилепсия, а други са били с експериментален дизайн и еднократни дози при здрави доброволци (11). Точните параметри и условията на изследване не винаги са адекватно посочени, често резултатите не могат да бъдат възпроизведени (43,45). Съществуват много малко на брой проучвания, оценяващи дълготрайните ефекти от лечението с антиепилептични лекарства, които биха могли да бъдат представителни за продължителната антиепилептична терапия в реалните условия на клиничната практика (11).

ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОЛИЧЕСТВЕНИЯ ЕЕГ АНАЛИЗ В ЕПИЛЕПСИЯТА

Значителният напредък в компютърните технологии днес не променя съществено ролята на ЕЕГ, която остава златен стандарт в диагнозата и лечението на епилепсиите, като удобен, безопасен, икономичен и най-вече ефективен метод да се демонстрират патофизиологичните прояви на абнормна кортикална възбудимост, стояща в основата на епилепсията.

Количествените ЕЕГ методи за анализ все още имат сравнително ограничено клинично приложение в областта на епилептологията, но притежават необходимия потенциал да намерят място като допълнение и разширение на рутинната ЕЕГ в редица случаи (43):

1. Както е известно, диагнозата епилепсия е първично клинична. Много често обаче интериктална ЕЕГ може да бъде нормална. Наличието на интериктална активност подрепя диагнозата, но от една страна трябва да се има предвид вероятността за регистриране на епилептиформена активност при 0.5% от здравите възрастни индивиди, до 5-8% от децата и до 2% от пациентите с други неврологични заболявания, но без клинични данни за епилепсия. От друга страна липсата на епилептиформена активност не отхвърля диагнозата, тъй като, според някои автори, само при 50% от пациентите с доказана епилепсия се установява такава на първата рутинна ЕЕГ. Постоянно негативни са рутинните записи при 8% от пациентите с доказана клинично диагноза (2,5,20).

Прилагайки количествен спектрален анализ на основната активност, някои автори се насочват към установяване на дискретни, недоловими при визуалния анализ асиметрии, при пациенти с нормални интериктални ЕЕГ и установяват корелация с епилептичния фокус. Ранни топографски проучвания са показали нарастване на бързата и бавната активност в региона на епилептичния фокус и тези методи са били препоръчвани за идентифициране на недоловими на рутинната ЕЕГ епилептични фокуси, както е например при епилепсията на фронталния дял (16). Miyauchi et al. показват генерализирано нарастване на бавната активност, което е количествено по-изразено при пациенти с парциални пристъпи, както и наличие на дискретни латерализирани асиметрии в алфа2 и бета1 активността на страната на епилептогенния фокус (41). Salinsky et al. правят извода, че количественият спектрален анализ може да бъде продължение на конвенционалната ЕЕГ при пациенти с нормална или леко абнормна основна активност за установяване на церебрални лезии (59). Tuunainen et al. показват, че при пациентите с парциален пристъп по-малко от 20 часа преди изследването, може коректно да се латерализира огнището чрез по-голямото количество абсолютна делта активност в епилептогенния фокус. Авторите в допълнение демонстрират, че епилептичните пристъпи се придружават от дискретно фокално забавяне за много по-дълъг период от време, отколкото може да се установи на рутинната ЕЕГ (65).

2. При наличието на епилептиформена активност, количествените ЕЕГ методи могат да допринесат допълнително за локализацията на епилептогенния фокус. Диполният анализ позволява да се определи със значителна точност кортикалната локализация на интерикталната и икталната активност, посоката на пропагация и съществуването на множество отделни спайкови генератори. Диполният анализ може да бъде особено полезен при пациенти, подлежащи на оценка за хирургична терапия на епилепсията, при бенигнената роландова епилепсия за отдиференциране на типичните от атипичните форми и комплексните парциални пристъпи, което има прогностична и терапевтична значимост (43,61).

3. Въпреки, че рутинната ЕЕГ остава златният стандарт за потвърждаване на диагнозата епилепсия, регистрирането на епилептичен пристъп по време на един рутинен запис е рядко. Дори серийни ЕЕГ могат да пропуснат епилептиформена активност при около 10% от пациентите с клинично доказана диагноза епилепсия. Когато характерът на пристъпите или точният епилептичен фокус не могат да бъдат изяснени с няколко последователни рутинни записа, продължителното ЕЕГ мониториране в амбулаторни или клинични условия, осо-

бено в съчетание с видео-мониториране и автоматичен анализ на събития, може да осигури необходимата допълнителна информация (5,20,68)

4. Други количествени ЕЕГ методи като кохерентния анализ могат да помогнат за разграничаването на първично генерализирани разряди от вторично билатерална синхронност, чрез установяване на малки, репродуцируеми интерхемисферни разлики във времето на разрядите и разпределението на максималната активност и по такъв начин да насочи избора на антиепилептичен медикамент или да подпомогне прехирургичната локализация (43,68).

КОЛИЧЕСТВЕН СПЕКТРАЛЕН АНАЛИЗ НА ОСНОВНАТА АКТИВНОСТ ПРИ БОЛНИ С ЕПИЛЕПСИЯ

Clemens et al. (2006), както и други автори, намират, че в действителност количествен спектрален анализ на основната активност при пациенти с епилепсия е бил провеждан само от ограничен брой изследователи, като повечето от проучванията са били насочени към локализиране на регионалната кортикална дисфункция при пациентите с фокална епилепсия или към оценка на ефекта на антиепилептичните лекарства върху пароксизмалната активност (11).

Gelety et al. (1985), демонстрират сигнификантно забавяне на алфа честотата при пациенти с епилепсия и нормална интериктална ЕЕГ (без данни за енцефалопатия, чести пристъпи, мозъчни лезии или лекарствена интоксикация) спрямо здрави контроли, като тези промени са били забележими само на спектралния анализ, но не и на рутинната ЕЕГ. Авторите заключават, че интерикталните промени в мозъчната функция, които не се разкриват от стандартната ЕЕГ, могат да са свързани с промените в интерикталното поведение и когнитивните функции и че количественият спектрален анализ може да има стойност при оценката на пациентите с епилепсия преди и по време на лечение (23). Drake et al. (1990, 1998), разкриват промени в спектралните показатели при пациенти с парциални пристъпи от темпоралния и фронталния дял и нормални интериктални ЕЕГ, провеждащи монотерапия с различни антиепилептични лекарства - фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и валпроат. Авторите демонстрират, че дори и при пациентите с нормална интериктална ЕЕГ, посредством количествен спектрален анализ могат да се установят промени като намалено съотношение на мощността между бързия и бавния диапазон, по-голяма асиметрия на алфа честотата и намалена спектрална мобилност спрямо контролите на страната на епилептогенния фокус. Авторите подчертават, че измерването на амплитудните и честотните показатели и на спектрални характеристики като мобилност, може да демонстрира недоловими по друг начин асиметрии в интерикталната ЕЕГ и по такъв начин да спомогне в диагнозата и класификацията на епилепсията (16,17).

Clemens et al. (2000), въз основа количествен анализ на основната активност установяват много характерен спектрален профил на идиопатичната генерализирана епилепсия, представящ се с фронтално нарастване на делта и дифузно нарастване на тета активността, в съчетание с дифузно намаляване на бета активността с фронтален максимум. Авторите изказват хипотезата, че този спектрален профил представлява отражение на разпространената кортикална дисфункция, която по същество е обща за всички изследвани синдроми на идиопатична генерализирана епилепсия (13).

Генерализираното нарастване на бавновълновата активност е една от най-неспецифичните и най-често срещаните находки в енцефалограмата. Неговата количествената изразеност, обаче, корелира със степента на мозъчната дисфункция (1). Salynski et al. (2003), демонстрират, че стандартната АЕМ терапия може да бъде свързана със сигнификантно нарастване на бавновълновата активност при липсата на изявена клинично невротоксичност и че тези промени общо корелират с промените в когнитивните показатели и субективната оценка на състоянието. Авторите провеждат количествен спектрален анализ на основната активност при болни с епилепсия преди, по време и след спиране на антиепилептична монотерапия, като сравняват данните със здрави контроли и с пациенти без терапия , както и с данните от когнитивните тестове. Авторите доказват, че пациентите, приемащи АЕМ, могат да получат лекарствено обусловена дисфункция, която не е клинично изявена и че количествените показатели на основната активност биха могли да бъдат полезен метод за индивидуално мониториране (56). Diaz et al. (1998), при пациенти с фокална симптоматична епилепсия от фронталния или темпоралния дял и установяват дифузно намаляване на мощността в алфа диапазона, средната алфа честота и нарастването мощността в тета диапазона, като не установяват корелация на тези промени с епилептичния синдром и с антиепилептичното лечение, но е интересно, че установяват позитивна корелация между степента на количествените ЕЕГ промени и количеството пароксизмална активност на рутинната дигитална ЕЕГ, като правят заключението, че фокалната епилептогенеза вероятно има генерализирано отражение върху спектралната композиция на ЕЕГ (15).

Опитът показва, че пациентите с епилепсия имат по-ниска алфа честота в сравнение със здрави контроли. Това отчасти се отдава на подлежащата мозъчна патология, на самия епилептичен процес, както и на факта, че някои АЕМ могат да предизвикат забавяне на алфа активността (15,21,57,58,65). Clemens и Bassenyei (2003), при нелекувани новодиагностицирани пациенти с епилепсия спрямо здрави контроли установяват намалена абсолютна и относителна мощност на алфа диапазона, но не и разлика в средната алфа честота (12). Нарастване в окципиталната пикова алфа честота е било наблюдавано след спиране на антиепилептични лекарства, подкрепящо факта, че е възможно намаляването на алфа честотата да се дължи на медикаментозно въздействие (18,56,58,65). Резултатите на Larson и Kostov (2005), показват също сигнификантно по-ниска пикова честота на алфа-ритъма при болните с епилепсия (37). Интересът към честотните характеристики на алфа диапазона нараства, тъй като от една страна все повече автори потвърждават връзката между степента на забавяне на алфа честотата и наличието и степента на когнитивна дисфункция, а от друга страна те са едни от най-стабилните показатели, които лесно се измерват. Широко цитирано е проучването на Frost JD et al.(1995), в което авторите доказват, че понижаването на окципиталната алфа честота с над 0.5 Hz още в началото на лечението е свързано с по-лоши резултати на Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) една година по-късно. Авторите доказват, че количественият анализ може да се използва за идентифицирането на индивиди, които са с повишен риск от развитие на свързани с антиконвулсантното лечение дълготрайни когнитивни нарушения (21). Забавянето на алфа често-

тата може да бъде най-ранен неспецифичен белег на генерализирано нарушение на мозъчната функция, преди появата на други по-специфични абнормности. Интерхемисферни разлики, по-малки от 1Hz се улавят трудно от визуалния анализ (1,2,19). Ако се направи аналогия с цитираната по-горе връзка между когнитивната оценка и снижаването с 0.5Hz на алфа честотата, това показва, че с помощта на спектралния анализ, още на субклинично ниво могат да бъдат доловени прояви на невротоксичност, преди развитието на клинична симптоматика. Други автори установяват, че забавянето на алфа честотата с повече от 0.5Hz представлява надежден биомаркер за когнитивно увреждане, като подчертават, че клиничната значимост на тази граница се състои в това, че намаляването на алфа-честотата с повече от 0.5-0.6Hz сигурно прогнозира настъпването на когнитивно нарушение, както при здрави индивиди, така и при пациенти с епилепсия. Сравнявайки невропсихологичното изследване и количествения ЕЕГ анализ, те

лагащото му се място в клиничната практика, но въпреки това убедително насочват към възможното му успешно приложение в областта на епилептологията за установяване и проследяване на промените в основната активност при болните с епилепсия, за мониториране на централните ефекти от антиепилептичното лечение и ранна детекция и прогнозиране на невротоксични прояви, дори на субклинично ниво, а така също и като допълнителен метод в клиничната оценка на когнитивните функции при други заболявания на ЦНС.

Това е в съответствие със становището на редица автори, работещи извън сферата на епилептологията, които коментират, че генетична детерминираност на ЕЕГ ритмите и забележителната интер- и интраиндивидуална стабилност на количествените параметри в честотния домейн обосновават приложението на спектралния ЕЕГ анализ като полезен и достоверен метод за детекция и характеризиране на дискретна мозъчна дисфункция, който трябва да бъде прилаган в изучава-

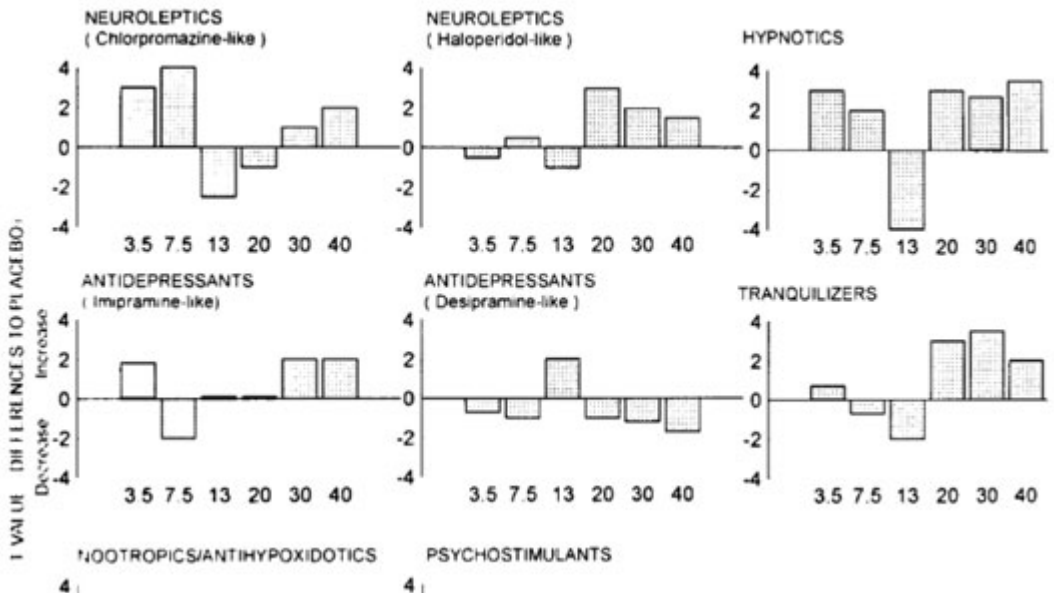


Табл.1 Психофармакологични класове според спектралния профил

дори доказват превъзходството на последния метод (56,57,58). Разпознаването на когнитивните нарушения посредством прости и обективни методи би било полезно в началото на лечението, тъй като ранното прогнозиране на лекарствено-обусловеното когнитивно нарушение е проблемно на този етап (11). Характеристиките на пациента, епилептичният синдром, дозата и серумното ниво на антиепилептичните медикаменти нямат прогностична стойност (36).

Salynski et al. (1994, 2002, 2003), намират, че между четирите изследвани от тях показатели от окципиталната област (пикова алфа честота, медианна честота на целия спектър, относителна делта и тета мощност) пиковата алфа честота е най-чувствителен количествен параметър към ефекта на АЕМ. Авторите доказват, че обичайната антиепилептична терапия може да бъде свързана със сигнификантно забавяне при липсата на клинични прояви на невротоксичност и че промените корелират с промените в когнитивните показатели и със субективните прояви на невротоксичност (56,57,58).

Данните от литературата показват, че количественият спектрален анализ все още не се е утвърдил на полето на мозъка (9,22,31,32,46, 47,66).

ЛИТЕРАТУРА

1. Александър Д. Алексиев, Клинична електроенцефалография, София, 2003
2. Захари Захариев, Лъчезар Хранов, Епилепсия, София, 1999, 78-91
3. Adler and Brassen, Short-term Rivastigmine Treatment Reduces EEG Slow-Wave Power in Alzheimer Patients. Neuropsychobiology, 2001, V43;4:273-276
4. Alper et al., Correlation of PET and qEEG in normal subjects. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2006, 146: 271-282
5. American Clinical Neurophysiology Society Indications for Obtaining an Electroencephalogram, Journal of Clinical Neurophysiology 1998, V15(1), 76-77.
6. Amodio P., P. Marchetti, F. Del Piccolo, M. de Tourtchaninoff, P. Varghese, C. Zuliani, G. Campo, A. Gatta, J.M. Guerit. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. Clinical Neurophysiology 1999; 110:1334-1344
7. Angelakis et al., Peak alpha frequency: an encephalographic measure of cognitive preparedness. Clinical Neurophysiology, 2004, 115:887-897
8. Anokhin, Andrey and Friedrich Vogel. EEG Alpha rhythm frequency and intelligence in normal adults. Intelligence, Volume 23, Issue 1 , July-August 1996, Pages 1-14
9. Begleiter H, Porjesz B. Genetics of human brain oscillations. Int J Psychophysiol. 2006 May; 60(2):162-71.
10. Breslau et al., Topographic EEG changes with normal aging and SDAT. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1989, V72;4:281-289
11. Clemens Bela et al., Quantitative EEG effects of carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, and possible clinical relevance of the findings. Epilepsy Research, 2006, 70:190-199
12. Clemens Bela, Bessenyei M. [Occipital spectral EEG parameters in newly diagnosed, untreated patients with epilepsy] Ideggyogy Sz. 2003 Mar 20;56(3-4):92-105, abstract

13. Clemens Bela, Gyula Szigetib and Zoltan Barta. EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. Epilepsy Research, Volume 42, Issues 2-3 , December 2000, Pages 105-115
14. Daly, David D. and Pedly, Tomothy A., Current Practice of Clinical Electroencephalography, New York, Lippincott Williams &Wilkins, 1990, 51-81
15. Diaz G. F., T. Viruesa, M. San Martina, M. Ruiza, L. Galana, L. Pazb and P. Valdes. Generalized background qEEG abnormalities in localized symptomatic epilepsy. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Volume 106, Issue 6, June 1998, Pages 501-507
16. Drake Miles E., Hosi Padamadan and Sharon A. Newell. Interictal quantitative EEG in epilepsy. Seizure Volume 7, Issue 1 , February 1998, Pages 39-42
17. Drake Miles E., Steven J. Huber, Ann Pakalnis and Leno Denio. Electroencephalographic effects of antiepileptic drug therapy. Journal of Epilepsy, Volume 3, Issue 2, 1990, Pages 75-79
18. Duncan JS, Smith SJ, Forster A, Shorvon SD, Trimble MR, Effects of the removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on the electroencephalogram. Epilepsia. 1989 Sep-Oct;30(5):590-6.
19. Fish, Bruce J, Fish and Spehlmann's EEG Primer, Basic Principles of Digital and Analog EEG, Amsterdam, Elsevier, 1999, 123-138,185-198
20. Flink et al., Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. ILAE: Commission report Commission on European affairs: Subcommission on European Guidelines. Acta Neurologica Scandinavica 2002: 106: 1-7
21. Frost JD Jr, Hrachovy RA, Glaze DG, Rettig GM. Alpha rhythm slowing during initiation of carbamazepine therapy: implications for future cognitive performance. J Clin Neurophysiol. 1995 Jan;12(1):57-63.
22. Gasser T, Bacher P, Steinberg H. Test-retest reliability of spectral parameters of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1985 Apr;60(4):312-9.
23. Gelety TJ, Burgess RJ, Drake ME Jr, Ford CE, Brown ME. Computerized spectral analysis of the interictal EEG in epilepsy. Clin Electroencephalogr. 1985 Apr;16(2):94-7.
24. Herrmann W.M. and E. Schaerer, Pharmaco-EEG: Computer EEG Analysis to Describe the Projection of Drug Effects on a Functional Cerebral Level in Humans, in Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol.2, 1986, Elsevier, Amsterdam, 385-445
25. Herrmann WM, Irrgang U. An absolute must in clinico-pharmacological research: pharmaco-electroencephalography, its possibilities and limitations. Pharmacopsychiatria. 1983 Sep;16(5):134-42.
26. Huang et al., Effects of intravenous human albumin and furosemide on EEG recordings in patients with intracerebral hemorrhage. Clinical neurophysiology 2002; 113: 454-458
27. Huang et al., Effects of intravenous mannitol on EEG recordings in stroke patients. Clinical neurophysiology 2002; 113: 446-453
28. Ili, Ralf et al. Comparison of ADAS and EEG in the discrimination of patients with dementia of Alzheimer type from healthy controls. Neuropsychobiology 2000; 41:102-107
29. Itil TM, Itil KZ. Quantitative EEG Brain Mapping In Psychotropic Drug Development, Drug Treatment Selection, and Monitoring. Am J Ther. 1995 May;2(5):359-367.
30. Jackel RA, Harner RN. Computed EEG topography in acute stroke. Neurophysiol Clin. 1989 Jun;19(3):185-97.
31. John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P.J. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. Science. 1988 Jan 8;239(4836):162-9.
32. John ER, Prichep LS .The relevance of QEEG to the evaluation of behavioral disorders and pharmacological interventions. Clin EEG Neurosci. 2006 Apr;37(2):135-43.
33. Knott Verner J., Quantitative EEG Methods and Measures in Human Psychopharmacological Research. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp., 2000, 15:479-498
34. Klimesch Wolfgang, EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. Brain Research Reviews, Volume 29, Issues 2-3, April 1999, Pages 169-195
35. Klimesch W, Schimke H, Ladurner G, Pfurtscheller G. Alpha frequency and memory performance. J Psychophysiol 1990;4:381–90.
36. Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, van Lier H, Meinardi H, Renier WO. Neither dosage nor serum levels of antiepileptic drugs are predictive for efficacy and adverse effects. Pharm World Sci. 1995 Nov 24;17(6):201-6
37. Larsson Pal G. and H. Kostov. Lower frequency variability in the alpha activity in EEG among patients with epilepsy. Clinical Neurophysiology, Volume 116, Issue 11, November 2005, Pages 2701-2706
38. Lemos et al., Quantitative EEG findings and cognitive changes in normal aging. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1996, V99;4:321
39. Mai R., D. Facchettia, A. Michelia and M. Poloni. Quantitative electroencephalography in amyotrophic lateral sclerosis. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Volume 106, Issue 4 , April 1998, Pages 383-386
40. Mielke et al., Influence of propentofylline on EEG-power in primary-degenerative and vascular dementia. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1996, V99;4:322
41. Miyauchi T, Endo K, Yamaguchi T, Hagimoto H. Computerized analysis of EEG background activity in epileptic patients. Epilepsia. 1991 Nov-Dec;32(6):870-81.
42. Nagata K. Topographic EEG mapping in cerebrovascular disease.Brain Topography. 1989 Fall-Winter;2(1-2):119-28.
43. Nuwer, Marc MD, PhD. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. American Academy of Neurology Volume 49(1), July 1997, pp 277-292
44. Nuwer MR, Jordan SE, Ahn SS. Evaluation of stroke using EEG frequency analysis and topographic mapping. Neurology. 1987 Jul;37(7):1153-9
45. Nuwer MR. Frequency analysis and topographic mapping of EEG and evoked potentials in epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1988 Feb;69(2):118-26.
46. Nuwer MR. Quantitative EEG: II. Frequency analysis and topographic mapping in clinical settings. J Clin Neurophysiol. 1988 Jan;5(1):45-85.
47. Oken BS, Chiappa KH. Short-term variability in EEG frequency analysis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1988 Mar;69(3):191-8.
48. Passero S, Rocchi R, Vatti G, Burgalassi L, Battistini N. Quantitative EEG mapping, regional cerebral blood flow and neuropsychological function in Alzheimer's disease. Dementia 1995;6(3):148–56.
49. Prichep LS, John ER, Ferris SH, Rausch L, Fang Z, Cancro R, Torossian C, Reisberg B. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. Neurobiol Aging. 2006 Mar;27(3):471-81
50. Proposal for revised classification of epilepsies and spileptic syndromes. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1989;30:389-399
51. Pucci et al., EEG power spectrum in early and late onset forms of Alzheimer's disease. Clinical Neurophysiology, 1999, 110:621-631
52. Pucci Eugenio, Gabriella Cacchio, Rossano Angeloni, Natascia Belardinelli, Giuseppe Nolfe, Mario Signorino and Franco Angeleri. EEG spectral analysis in Alzheimer's disease and different degenerative dementias. Archives of Gerontology and Geriatrics, Volume 26, Issue 3, 6 May 1998, Pages 283-297
53. Rivierez M, Landau-Ferey J, Grob R, Grosskopf D, Philippon J. Value of electroencephalogram in prediction and diagnosis of vasospasm after intracranial aneurysm rupture. Acta Neurochir (Wien). 1991;110(1-2):17-23.
54. Rodriguez Guido, Paolo Vitali, Caterina De Leo, Fabrizio De Carli, Nicola Girtler, Flavio Nobili. Quantitative EEG Changes in Alzheimer Patients during Long-Term Donepezil Therapy. Neuropsychobiology 2002; 46:49-56
55. Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Arnold O, Pascual-Marqui RD. Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmaco-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA). Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002;24 Suppl C:97-120
56. Salinsky et al., Assessment of CNS Effects of Antiepileptic Drugs by Using Quantitative EEG Measures. Epilepsia, 2003. V44;8:1042-1050
57. Salinsky et al., Effects of Gabapentin and Carbamazepine on the EEG and Cognition in Healthy Volunteers. Epilepisa, 2002, V43;5:482-
58. Salinsky MC, Oken BS, Morehead L Intraindividual analysis of antiepileptic drug effects on EEG background rhythms. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994 Mar;90(3):186-93.
59. Salinsky M. C., B. S. Oken, R. E. Kramer and L. Morehead. A comparison of quantitative EEG frequency analysis and conventional EEG in patients with focal brain lesions. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Volume 83, Issue 6, December 1992, Pages 358-366
60. Salinsky MC, Oken BS, Morehead Lp Test-retest reliability in EEG frequency analysis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1991 Nov;79(5):382-92.
61. Scherg M., Nicole Ille, Harald Bornfleth and Patrick Berg. Advanced tools for digital EEG review. Journal of Clinical Neurophysiology 2002; 19(2):91-112
62. Szelies B, Mielke R, Herholz K, Heiss WD. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994 Aug;91(2):131-9.
63. Szelies B., M. Grond, K. Herholz, J. Kessler, T. Wullen and W.D.Heiss. Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. Journal of the Neurological Sciences, Volume 110, Issues 1-2 , July 1992, Pages 46-56
64. Szelies et al., EEG power changes are related to regional cerebral glucose metabolism in vascular dementia. Clinical Neurophysiology, 1999, 110:615-620
65. Tuunainen A., U. Nousiainen, A. Pilke et al., Spectral EEG during short-term discontinuation of antiepileptic medication in partial epilepsy. Epilepsia 36 (1995), pp. 817–823
66. van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Genetics of the human electroencephalogram (EEG) and event-related brain potentials (ERPs): a review. Hum Genet. 1994 Oct;94(4):319-30.
67. Visser G.H., G.H. Wieneke, A.C. van Huffelen. Carotid endarterectomy monitoring: patterns of spectral EEG changes due to carotid artery clamping. Clinical Neurophysiology 1999; 110: 286-294
68. Wong Peter, Digital EEG in Clinical Practce, Philadelphia, Pennsylvania, Lippincot – Raven Publishers, 1996, 1-14, 263-268
69. Zietsch Brendan P, Jonathan L Hansen, Narelle K Hansell, Gina M Geffen, Nicholas G Martin, Margaret J Wright. Common and specific genetic influences on EEG power bands delta, theta, alpha, and beta. Biological Psychology 2007 May;75(2):154-64.

Адрес за кореспонденция:
Доц. Александър Алексиев, Неврологична клиника
УМБАЛ „Александровска"
Бул. „Г. Софийски" №1, 1431 София
02 9230 465; e-mail: a.alexiev@yahoo.com

Обзор
ДЕГЕНЕРАТИВНА ЛУМБАЛНА СПОНДИЛОЛИСТЕЗА

П. Цветанов[1], И. Вълков[1], Б. Стаменов[1], В. Росманов[2], Л. Йовчева[2], С. Няголова[3], Н. Тоцев[3]
[1]Катедра неврология и неврохирургия, Университетска болница, Медицински университет-Плевен
[2]Катедра по ортопедия и рехабилитация, Университетска болница, Медицински университет-Плевен
[3]Катедра по рентгенология радиология, Университетска болница, Медицински университет-Плевен

SUMMARY

DEGENERATIVE LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS

P. Tzvetanov, I. Volkov, B. Stamenov, V. Rossmanov, L. Yovcheva, S. Niagulova, N. Tocev

Degenerative lumbar spondylolisthesis associated with spinal stenosis and instability is a common condition of the aging spine. Some aspects of diagnosis, appropriate nonsurgical treatment and necessity of surgical decompression are controversial. In other hand it is very important for neurologist to be familiar with early symptoms of lumbar spondylolisthesis.

The aim of this review is to summarize the available literature data and to suggest the clear criteria for diagnosis and surgical treatment of lumbar spondylolisthesis.

KEY WORDS: degenerative lumbar spondylolisthesis, spinal stenosis, and spinal instability.

РЕЗЮМЕ

Дегенеративната лумбална спондилолистеза и съпровождащите я спинална стеноза и нестабилност са чести заболявания на гръбнака с напредване на възрастта. Относно някои аспекти на диагностиката, подходящото нехирургично лечение и необходимостта от хирургична декомпресия има противоречиви становища. От друга страна, за невролозите е от изключителна важност да се познават ранните симптоми на лумбалната спондилолистеза.

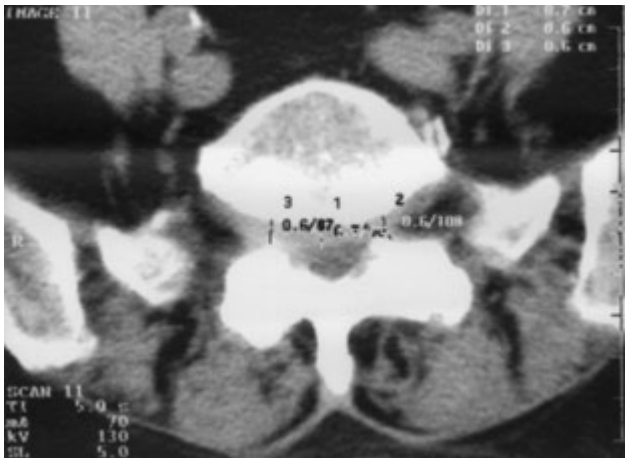
Цел на настоящия обзор е да се обобщят наличните литературни данни и да се предложат ясни критерии за диагноза и хирургичното лечение на лумбалната спондилолистеза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дегенеративна лумбална спондилолистеза, спинална стеноза, спинална нестабилност.

Първото описание на дегенеративната спондилолистеза датира от началото на 19mu век (1). H. Junghanns (8) още в 1930 г. определя "приплъзването" на лумбалните прешлени без интерартикуларен дефект като "псевдоспондилолистеза". Това състояние по-късно е категоризирано като дегенеративна лумбална спондилолистеза от P.H. Newman в 1963 г. (12). Според този автор, приплъзването на лумбалните прешлени без съпровождащ дефект на дъгите на прешлените е най-често резултат от дегенеративен артрит на лумбалните фасетни стави.

Етиологията и патогенезата на дегенеративната спондилолистеза е многофакторна. Тя засяга предимно възрастни болни и се наблюдава най-често на ниво L4-L5. В едно обстойно и задълбочено анатомично и клинично проучване на повече от 200 болни се установява, че тя е пет до шест пъти по-често при жените и три пъти по-често при афроамериканците (14). Предполага се, че основната причина за това са хормонални фактори и промяна на тяхната концентрация преди менопауза, предизвикващо генерализирана лигаментозна халтавост. По-високата честота при афроамериканците може да бъде обяснена с изгладената лумбосакрална/сакрална лордоза при тази раса, както и с увеличената честота на сакрализация на петия лумбален прешлен (14). В резултат на тези анатомични особености се увеличава натоварването върху интерпедункуларните стави.

Обща черта в развитието на дегенеративната вертебрална спондилолистеза е наличието на съпровождащ артрит на фасетните стави при липса на патологични промени в останалите вертебрални структури (Фиг. 1). Лумбалните фасетни стави понасят от 3 до 35% от



Фиг. 1 Съпътстващи спондилолистезата промени на фасетните стави и изразена латерална стеноза на ниво L5-S1 при 77-годишна болна

статичното натоварване в лумбалния сегмент на гръбнака, което в зависимост от позицията на гръбнака динамично се повишава до 33% в аксиален план (11, 16). В коронарен план фасетните стави поддържат лордозата на гръбнака при неговата флексия (4). L. Grobler и съавт. (4) описват по-често сагиталната ориентация на фасетните стави при пациенти с дегенеративна спондилолистеза в сравнение с нормалната популация. Поради преобладаващата коронарна ориентация на фасетните стави в L5-S1 гръбначен сегмент, по-голяма част от дегенеративните стенози се срещат на ниво L4-L5 (където по-често е сагиталната ориентация). Съчетанието на предразполагащи хормонални и механични фактори, заедно с развитието на остеоартрит води до развитие на предна сублуксация. Първоначално настъпват дегенеративни промени на интервертебралните дискове, което от своя страна води до разхлабване на ligamentum flavum и нестабилност в съответния сегмент. Като следствие от тези промени настъпва хипертрофия на фасетните стави и разтягане на ставните капсули. Проследяването на болните с подобни дегенеративни промени показва, че при 30% от тях се развива дегенеративна лумбална спондилолистеза. Рядко приплъзването надхвърля 25-30% от ширината на подлежащия прешлен и хирургична интервенция се предприема само в случаите, при които консервативното лечение е неефективно

(10).

Клиничната симптоматика на листезата зависи от това дали тя се съпровожда от спинална стеноза на увреденото ниво. Болките в лумбалния отдел често се дължат на съпровождащ листезата артрит, който трябва да се лекува дори и при отсъствие на листеза (6). Болните с прибавена към листезата спинална стеноза имат характерни за нея симптоми - болки в задната част на бедрото и по хода на долния крайник, обикновено асоциирани с болки в кръста. Характерен белег на тези болки е че възникват при ходене, облекчават се при почивка и при навеждане на гръбнака (или при облягане). Болката в долния крайник може да е унилатерална или билатерална, с характеристика на невроклаудикацио или радикулерна болка (6). При пациенти със спондилолистеза и стеноза на L4-L5 ниво, обикновено се засяга L5 корен. При тежка стеноза на вертебралния канал може да се засегне и L4 корен. Необходимо е обаче да се изключи периферно-съдово заболяване или полиневропатия, тъй като и двете състояния могат да протичат с невроклаудикацио. Обикновено болката при спондилолистеза се провокира при определена активност на пациентите. Ако болните имат изразен болков синдром в покой, това налага да се изключат други заболявания - напр. тумор, съдово заболяване (5, 6).

При физикалното изследване се установява ограничение на пасивните движения на гръбнака в лумбалния сегмент, особено при екстензия, тъй като спиналният канал се стенява още повече при екстензия. Това обяснява добре известния клиничен факт, че болковият синдром се облекчава при навеждане напред (6). Мускулна слабост се установява в около 15-20% от пациентите, като тя обикновено е умерена и най-често е обусловена от лезия на L5 корен. Загубата на проприоцептивните рефлекси е неспецифичен белег, тъй като при възрастни пациенти коленните рефлекси често липсват. Разстежните болкови феномени (характерни за пациентите с дискова херния) не са чести при спондилолистеза. Тазоворезервоарните разстройства от рода на инконтиненцията или нарушен контрол са чести, но не се свързват със стеноза на канала, а по-скоро се отдават на възрастови особености (5, 6). Внимателното изследване на долните крайници е от особена важност, като насочено се търсят съдови проблеми или белези на полиневропатия, като например загубата на ставно-мускулен усет. Остеоартритът на тазобедрените и коленни стави също може да замъгли клиничната картина на дегенеративната стеноза, поради което рентгенографско изследване е задължително (6).

Наложително е провеждане на рентгенографско изследване в изправена латерална позиция (в 15% от пациентите се открива спондилолистеза), която не се визуализира в легнала странична позиция. Флексионно-екстензионно латералните рентгенографии са особено важни, тъй като приплъзването на прешлените се увеличава при екстензия на гръбнака. Намират се увеличена транслационна подвижност на прешлените и ангуларна нестабилност. Транслационната подвижност на прешлените се счита за патологична, ако при флексия на гръбнака е по-голяма от 4 mm. Ангуларната нестабилност се приема за налична при установяване на междупрешленен ъгъл на изследваното ниво по-голям с 10^0 от ъглите над и под нивото (6).

Компютърната томография осигурява детайлна информация за патологията и ориентацията на фасетните стави (Фиг. 1), но поради това че най-често се сканират от L3 до S1 нива, се пропускат стенотичните промени на L2-L3 и на по-високи нива (съставляващи 15-20% от всички стенози) (5, 6).

Миелографията осигурява цялостна картина по протежение на целия гръбнак и е по-информативна ако се осъществява в изправена позиция (6).

Полезни в диагностично отношение са и динамичните флексионно-ексензионни графии, които са по-информативни от статичните рентгенографии. В 20% от случаите след миелография обаче се наблюдават странични реакции като главоболие и гадене (6).

Магнитно-резонансното изследване осигурява прецизно изобразяване на лумбалния гръбнак и медуларния конус. Той е най-доброто диагностично средство за изобразяване на меките тъкани и е средство на избор при съмнение за стеноза на вертебралния канал (5).

Електромиографското изследване и соматосензорните евокирани потенциали са полезни диагностични методики за отдиференциране на спондилолистезата от невроклаудикацията при пациенти със захарен диабет (1, 5, 6).

Началното лечение на пациенти с болки в кръста и долния крайник при дегенеративна лумбална спондилолистеза (с или без спинална стеноза) се състои от кратък постелен режим (2-5 дни) и противовъзпалителна терапия (9). Нестероидните препарати нямат доказана по-добра ефективност от терапията с аспирин (6). Ако болковата симптоматика персистира се пристъпва към физикална терапия, като ултразвук, топлинни процедури, масаж и екстензия. Тези процедури намаляват повишения мускулен тонус на паравертебралната мускулатура. При неповлияването на болката се препоръчва използването на лумбален корсет (6, 9).

Епидуралната инфилтрация със стероид е показана при пациенти със силна и неповлияваща се радикулалгия. Въпреки че не са правени задълбочени проучвания на тази лечебна процедура, болните често съобщават за облекчаване на болката макар и с временен ефект (9).

Веднага след овладяването на острата болкова симптоматика се пристъпва към физически упражнения, като се следват индивидуални програми. Тези програми включват аеробни упражнения, като напр. каране на стационарно колело или плуване. Активните флексионни упражнения и леките, натоварващи абдоминалната и паравертебралната лумбална мускулатура се препоръчват. Пациентите трябва да се насърчават да поддържат нормално телесно тегло, което понякога е трудно постижима цел при възрастни индивиди (5, 6, 9).

Като цяло по-голямата част от пациентите с дегенеративна спондилолистеза и спинална стеноза се подобряват от прилаганата консервативна терапия (6, 9).

Целта на хирургичното лечение е облекчаване на болката, частична или пълна редукция на неврологичния дефицит и подобрено качество на живот.

Приети са следните индикации за оперативно лечение при дегенеративна стеноза и спондилолистеза (6):

1. Персистираща или рецидивираща болка в долния крайник, въпреки консервативна терапия (минимум 3 месеца).
2. Прогресиращ неврологичен дефицит. Трябва внимателно да се изключат всички останали възможни причини освен спиналната стеноза.
3. Сигнификантно снижение на качеството на живот.
4. Потвърждаващи клиничната картина невроизобразителни изследвания.

Класическото хирургическо лечение е декомпресивната ламинектомия. През 1985 *г.* J. Lombardi и съавт. (9)

докладват резултати при 47 пациента, които са оперирани по повод на спинална стеноза в комбинация с дегенеративна спондилолистеза. Те отбелязват, че болните при които освен радикална ламинектомия са отстранявани и фасетните стави са имали по-лош изход за разлика от тези, при които фасетните стави са запазвани. Най-добре се повлияват пациентите, при които освен декомпресивна ламинектомия и запазени фасетни стави е осъществявана постеролатерална интертрансверзална артродеза. През 1985 г. K. Johnsson и съавт. (7) докладват 45 случая, при които е осъществявана декомпресивна линектомия по повод на спинална стеноза, като двадесет от тях са били с дегенеративна спондилолистеза. При тринадесет от тях по-нататъшното проследяване е показало продължаваща листеза на прешлените, като повторната хирургична интервенция не била с добър резултат, а подобрение е отбелязавно в 52% от случаите.

През 1991 г. H.N. Herkowitz, L.T. Kurz (5) сравняват самостоятелната декомпресивна ламинектомия и тази с постеролатерална артродеза и автогенна костна присадка от хълбочна кост. Резултатите показват по-добър изход, с по-малък риск от развитие на нова спондилолистеза и лумбална нестабилност при комбинирана ламинектомия. Всички последващи проучвания потвърждават по-добрите резултати при комбиниране на ламинектомията с артродеза (3, 13).

Комбинацията на ламинектомия с артродеза и автогенна присадка очевидно подобрява изхода от оперативната интервенция. Това обаче не означава, че самостоятелната декомпресия не може да даде добър резултат. При пациенти с изразен остеоартрит и ригиден гръбнак прогресиращата нестабилност след самостоятелна ламинектомия е невъзможна. Докладват се 31 възрастни пациента, при които е извършена самостоятелна ламинектомия по повод на спондилолистеза и в 84% е докладван успешен хирургичен резултат, като при нито един случай не последвала листеза (15).

Важен въпрос в практичен план е този за ролята на спиналната инструментация при лечението на болните със спондилолистеза. Цел на вътрешната фиксация е да се ускори заздравяването и да се намали броя на нивата, налагащи извършване на фиксация и да се съкрати времето за рехабилитация. Здравината и устойчивостта на фиксацията е значително по-добра от биомеханична гледна точка. Нещо повече, липсата на ламина след ламинектомия и наличието на остеопения при възрастни болни е още едно допълнително обстоятелство, което оправдава приложението на спиналната инструментация. В литературата често се дискутира въпросът, дали комбинирането на спинална инструментация с интертрансверзалната артродеза подобрява клиничния изход и съкращава оздравителния постоперативен период? Това е важен проблем, като се има предвид по-големите разходи и възможните усложнения след спинална инструментация (5, 6). Твърде малко са проучванията за ползата от спинална инструментация при пациенти със спинална стеноза асоциирана с дегенеративна спондилолистеза. K. Bridwell и съавт. (2), както и T.A. Zdeblick (17) установяват, че постоперативното възстановяване е значимо по-бързо при болните с инструментална фузия.

В заключение, дегенеративната лумбална спондилолистеза е много по-честа при възрастни жени над 50 години, като болшинството от случаите се повлияват от прилаганата консервативна терапия. Хирургичната интервенция се препоръчва при неповлияващи се болки, прогресиращ неврологичен дефицит и влошено качество на живот. Най-ефективна е комбинацията от декомпресивна ламинектомия и интертрансверзална артродеза с автогенен костен присадък. Допълнителната спинална инструментация ускорява постоперативните възстановителни процеси.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bolesta, M., Bohlman, H. Degenerative spondylolisthesis. In: Instructional Course Lecture. Prk Ridge, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1989, 38, 1-20.
2. Bridwell, K., Sedgewick, T., O,Brien, M, Lenke, L., Baldus, C. The role of fusion and instrumentation in the treatment of degeneratie spondylolsthesis with spinal stenosis. Journal of Spinal Disorders, 1993, 6, 467-472.
3. Caputy, A., Lessenhop, A. Long term evaluation of decompressive surgery for degenrative lumbar stenosis. J Neurosurg, 1992, 77, 669-676.
4. Grobler, L., Robertson, P., Novotny, J., Pope, M. Etiology of spondylolistesis. Assessment of the role plyed by lumbar facet joint morphology. Spine, 1993, 18, 80-92.
5. Herkowitz, H.N., Kurtz, L.T. Degenerative lumbar pondyllistesis with spinal stenosis. A prospective study comparing decompression with decompression and intertransverse progressive arthrodesis. J Bone Joint Surg, 1991, 73, 802-808.
6. Herkowitz, H.N. Spinal stenosis: Clinical evaluation. In: American Academy of Orthopaedic Surgeons Instructional Course Lectures XLI. Eilert, R.E. ed. Park Ridge: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1992, 183-185.
7. Johnsson, K., Wilner, S., Johnsson, K. Prospectve instability after decompression for lumbar spinal stenosis. Spine, 1986, 11, 107-110.
8. Junghanns, H. Spondylisthesis ohne spalt in zwischengelenstuck. Archiv fr Orthopaedische und Unfall-Chirurgie, 1930, 29, 118-127.
9. Lombardi, J., Wiltse, L., Reynolds, J., Widell, E.,Spencer, C. Treatment of degenerative sponylolisthesis. Spine, 1985, 10, 821-827.
10. Matsunaga, S., Sakou, T., Morizono, Y., Masuda, A., Demirtas, A. Natural history of degenerative spondylolisthesis. Spine, 1990, 15, 1204-1210.
11. Nachemson, A. Lumbar interdiscal pressure. Acta Orthop Scand, 1960, 43(Suppl), 140.
12. Newman, P.H. Stenosis of the lumbar spine in spondylolisthesis. Clin Orthop, 1976, 115, 116-121.
13. Postacchini, F., Cinnot, G. Bone regrowth after surgical decompression for lumbar spinal stenosis. J Bone Joint Surg, 1992, 74, 862-869.
14. Rosenberg, N.J. Degenerative spondylolisthesis. J Bone Joint Surg, 1975, 57, 467-474.
15. Sanderson, P.L., Wood, P.L. Surgery for lumbar spinal stenosis in old people, 1993, 75B, 393-397.
16. Yang, K., King, A. Mecanism of facet load transmission as a hypothesis for low back pain. Spine, 1984, 9, 557-565.
17. Zdeblick, T. A prospective randomized study of lumbar fusion. Spine, 1993, 18, 983-991.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пламен Цветанов Георгиев, д.м.
Плевен 5800, ул."Г. Кочев" 8А,
Университетска болница,
Катедра по Неврология и Неврохирургия
Тел.: (064835242, e-mail: tzvetanovplamen@hotmail.com

Обзор
НЕФАРМАКОЛОГИЧНА НЕВРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ

Д. Масларов, В. Калайджиев
Първа МБАЛ – София, Неврологично отделение

SUMMARY

NON-PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ACUTE STROKE

D. Maslarov, V. Kalaidjiev
Neurology Department, First City Hospital - Sofia

Despite many years of research, treatment and prevention of ischemic stroke continue to be one of the major challenges in current medicine. Ischemic stroke is a dynamic process, where a series of excitotoxic, inflammatory and microvascular mechanisms take place that lead to tissue necrosis. Pharmacological neuroprotective treatment has not yet demonstrated the clinical effectiveness observed in experimental models. The concept of neuroprotection in cerebral ischemia also involves a series of mechanisms that take place at the cerebral level following vascular occlusion. In this context, it should be borne in mind that a series of physiological functions usually involved in the cerebral metabolism (control of blood pressure, temperature, glycemia and arterial oxygen saturation) play a key role in modulation of the ischemic process.

A relationship between hyperthermia and ischemic stroke has not been completely demonstrated and raises questions that have been yet to be resolved. There is currently no evidence from randomized trials to support the routine use of chemical or physical cooling therapy in acute stroke.

Hyperglycemia is associated with a worse stroke outcome. Current data suggest that hyperglycemia is a predictor of outcome and mortality independently of age, stroke subtype and severity.

The prognostic influence of blood pressure during the acute phase of ischemic stroke is still a matter of controversy. High blood pressure may induce the formation of brain edema, hemorrhagic transformation and further vascular damage. When treatment is indicated, lowering pressure should be done cautiously.

Maintaining adequate tissue oxygenation seems to be of great importance during periods of acute cerebral ischemia in order to prevent hypoxia and potential worsening of the neurological injury.

Closely related to arterial saturation is control of the volemia and viscosity of the blood.

Non-pharmacolocical neuroprotection includes all interventions protecting the brain from pharmacological damage after cerebral vascular occlusion.

The effectiveness of Stroke Units for the protocolized care of patients is well established now with a reduction of mortality, reduced evolution and a lower hospitalization rate.

KEY WORDS: neuroprotection, hyperthermia, hyperglycemia, blood pressure, tissue oxygenation, Stroke Unit.

РЕЗЮМЕ

Оклузията на някоя от церебралните артерии стартира каскада от клетъчни и метаболитни процеси, които влияят както върху функцията и структурата на невроните, глията и ендотелните клетки, така и на екстрацелуларното пространство. Усилията на изследователи и лекари десетки години са съсредоточени върху обогатяване на познанието върху комплексните механизми на церебралната исхемия и възможностите за тяхното повлияване.

Фармакологичните невропротектори не са доказали предполагаемата клинична ефективност, която е доказана при експерименталните модели. Концепцията за невропротекция при церебрална исхемия включва възможности за повлияване върху серия от механизми, които се развиват на клетъчно и субклетъчно ниво след съдова оклузия. В този контекст трябва да се имат пред вид серия от функции, които играят ключова роля в модулиране на исхемичния процес: контрол на артериалното налягане, температурата, нивото на кръвната захар и артериалната кислородна сатурация. Директната връзка между хипертермия и исхемичен инсулт не е еднопосочна и все още има въпроси, които чакат отговор. Очакват се резултати от контролирани проучвания, които да потвърдят рутинната употреба на химическа или физикална хипотермия.

Хипергликемията се свързва с влошаване на изхода от инсулта и повишаване на смъртността независимо от възраст, подвида на инсулта или тежестта.

Прогностичната стойност на артериалното налягане през острата фаза на инсулта все още е предмет на спорове. Високото артериално налягане може да предизвика образуването на мозъчен оток, хеморагична трансформация и по-нататъшна съдова увреда.

Поддържането на адекватна тъканна кислородна оксигенация също има голямо значение в острия период с оглед превенция на мозъчната хипоксия. Пряко свързани с горното са контрола върху волемията и вискозитета на кръвта.

Нефармакологичната невропротекция включва всички интервенции, които предпазват мозъка от фармакологична увреда след оклузия на церебрална артерия.

Ефективността от създаването на Stroke units вече е безспорна, тъй като прилагането на протоколни грижи за пациентите в тях, наред с адекватно терапевтично поведение водят до намаляване на смъртността, ограничаване еволюцията на заболяването, съкращаване на хоспитализационното време и създаване на по-благоприятна база за ранно започване на рехабилитация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: невропротекция, хипертермия, хипергликемия, артериално налягане, кислородна сатурация, отделения за лечение на остър инсулт.

Оклузията на някоя от церебралните артерии стартира каскада от клетъчни и метаболитни процеси, които влияят както върху функцията и структурата на невроните, глията и ендотелните клетки, така и на екстрацелуларното пространство. Усилията на изследователи и лекари десетки години са съсредоточени върху обогатяване на познанието върху комплексните меха-

низми на церебралната исхемия и възможностите за тяхното повлияване.

Проведени са повече от 140 клинични проучвания с над 250 лекарства, самостоятелно или в комбинации, голяма част от които са молекули с предполагаема невропротективна активност. Реваскуларизацията, постигната с рутинното въвеждане на тромболитична терапия има много ограничения, както по отношение на време на приложение, така и при подбора на пациенти. В тази връзка фармакологичната и нефармакологичната невропротекция би била изключително полезна в няколко направления:

- поддържане жизнеспособността на исхемизираната тъкан по-дълго, с което се удължава терапевтичния прозорец за тромболиза;
- инхибиране или контролиране на страничните реакции, произлизащи от реперфузията;
- намаляване риска от развитие на мозъчна хеморагия при тромболизирани пациенти.

Претенции за невропротективна ефективност са предявявили различни групи лекарства: модулатори на Ca++ канали, модулатори на Na++ канали, антагонисти на NMDA рецептори, агонисти на GABA рецептори, антиоксиданти (прихващачи на свободни радикали), трофични фактори (мембранни стабилизатори), растежни фактори, цитокини, слепващи молекули, аденозинови анта/агонисти и др. За съжаление повечето от тях не са доказали предполагаемата клиничната ефективност, която е отбелязана при експерименталните модели. В публикуван през 2004 година мета-анализ L. Labiche и J. Grotta (52) обобщават резултатите от публикуваните клинични проучвания. Резултатите са предимно неутрални или отрицателни поради недостатъчен ефект, неточно формулирана адекватна доза или дозо-зависими странични ефекти, с изключение на положителния тренд от проучванията с Cerebrolysin и Citicoline.

Интерес буди фактът, че невропротективните средства имат по-съществен ефект върху развитието на мозъчната исхемия при експериментални модели, когато те се прилагат преди началото на исхемията. Следователно би трябвало да се обърне специално внимание на редица физиологични функции, които са в пряка връзка с церебралния метаболизъм. Става дума за контрол на системното артериално налягане (АН), телесната температура, кръвнозахарното ниво, кислородната сатурация на артериалната кръв и др. Всички те играят съществена роля в моделирането на исхемичния процес. Отклоненията могат да се коригират чрез адекватен контрол на тези показатели, с което да се повлияе върху каскадата на церебралното увреждане.

КОНТРОЛ НА ТЕЛЕСНАТА ТЕМПЕРАТУРА

Взаимоотношенията между хипертермията и исхемичния инсулт все още не са напълно изяснени. Това повдига редица въпроси, които вероятно ще да бъдат решавани в бъдеще. При експерименталните модели на исхемия се доказва, че хипотермията редуцира церебралната увреда, която се развива вследствие оклузия на церебрална артерия (10, 15, 64, 83).

Хипотермията намалява исхемичната увреда при животински модели. В неисхемизирана мозъчна тъкан консумацията на кислород намалява със 7% за всеки 1°C намаляване на температурата.

Степента на ефективност на хипотермията е в пряка връзка с нейното ранно приложение - в първите 2 часа (21), както и с по-голямата продължителност на прилагането ѝ (повече от 24 часа) (22). При експериментално предизвикани инсулти у животни е доказано развитие на хипертермия, която предизвиква по-голяма церебрална увреда (8, 20, 49).

Хипотермията предотвратява исхемичната мозъчна увреда по няколко механизма:

- редуциране нарушаването на кръвно-мозъчната бариера, което се явява след исхемичния инцидент и води до оток от екстравазацията (39);
- подтискане продукцията на свободни кислородни радикали вследствие активирането на микроглията и други клетъчни типове (74);
- намаляване на ексицитотоксичното невротрансмитерно освобождаване, водещо до свръхстимулация на съседните неврони (58);
- забавяне на метаболитните процеси, предотвратяващо евентуалното бързо енергийно изчерпване (29) и противовъзпалително действие (42).

Хипертермията се смята за важно събитие, което стимулира биохимичните и възпалителни исхемични механизми в исхемичната пенамбра и по този начин допринася за прогресиране на мозъчния инфаркт (62).

Проведени са многобройни изследвания за проучване ролята на телесната температура при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт – до каква степен тя е свързана с мащаба на исхемичната мозъчна увреда (37, 75), както и по отношение на крайния изход, съответно измервани с тежестта на инсулта и инсултната смъртност (7, 17). Тези изследвания показват връзка между повишената телесна температура при инсултно болните и по-големия размер на мозъчния инфаркт от една страна (18, 24), а от друга връзката между повишената температура и влошения краен изход от исхемичния инсулт (40, 79).

Един мета-анализ, който включва 3790 пациенти, ясно показва, че има по-голяма морбидност и повишен леталитет при пациенти с церебрален инфаркт и хипертермия, отколкото в групата на пациенти с церебрален инфаркт, но без хипертермия (79). Все пак съществува и несъответствие в интерпретацията по отношение на началото и значението на хипертермията в острата фаза на исхемичния инсулт. Моментът на появата на хипертермия е от значение: хипертермия, която започва през първите 24 часа от началото на инсулта, се свързва с по-голям инфарктен обем и по-лоша крайна прогноза (18), както и с по-голям леталитет (47).

Понякога хипертермията през първите 72 часа може да бъде прогностичен признак за лош изход и за значително повишаване на постинсултния леталитет. Проучване, проведено от Boysen и Christensen публикувано през 2001 година (12) установява, че покачването на телесната температура в първите часове след появата на исхемичен инсулт при някои пациенти е било свързано с масивна исхемия, което подсказва, че ранната постинсултна хипертермия би могла да бъде резултат от самия мозъчен инфаркт. Като се има пред вид, че постинсултната хипертермия е свързана с механизмите на церебралната исхемия и има отношение към развитието на мозъчния инфаркт в зоната на исхемичното ядро и на пенамбрата, би било правилно да се каже, че хипертермията при исхемичния инсулт е явление едновременно индуцирано, но и индуциращо хода на мозъчния инфаркт (61). Освен това, пациентите с остър исхемичен инсулт, стават жертва и на супернонирани инфекции (белодробни и уринарни), а тези инфекции често са причина от периферно естество за хипертермията при тези пациенти.

Въпреки, че антипиретиците са общопризнати при

лечението на хипертермията, няма доказателства за тяхното влияние върху изхода от инсулта. European Stroke Initiative (EUSI) препоръчва понижаването на температурата да се извършва при стойности над 37.5°C (31). Терапевтичните подходи с антипиретици като например парацетамол, са показали ефективност единствено при понижаването на телесната температура (27), но не и по отношение на неврологичния функционален и прогностичен статус (50). Поради малкия брой на пациентите, при които е проучван ефекта от прилагането на антипиретици в острия стадий на инсулта, не могат да се направят дефинитивни заключения за ползата на тези препарати при исхемичния инсулт. Все пак, до получаването на резултати от рандомизирани клинични изследвания, прилагането на антипиретици се препоръчва при всички пациенти с остър инсулт с температура над 37.5°C, едновременно с поставянето на бърза диагноза на суперпонираните инфекции и тяхното етиологично лечение.

От друга страна, прилагането на терапевтична хипотермия при лечението на острия стадий на инсулта, е все още в експериментален стадий и категорични доказателства за неговата ефективност досега не са получени. В няколко проучвания при пациенти с остър исхемичен инсулт, болните са хипотермирани с оглед осигуряване на невропротекция (32, 46, 51, 59, 68, 69). Тези изследвания са малко на брой и хетерогенни по отношение на повечето параметри, което затруднява точното определяне на получения ефект от охлаждането при инсултно болните. При досегашните изследвания за значението на терапевтичната хипотермия, наблюдаваните параметри са различни - например времето от началото на симптомите до започване на терапията; различна е била и температурата, която е била предварително определяна като задавано ниво при болните, както и самата продължителност на хипотермията. Температурата, която е била задавана в повечето случаи, е била 32°C – 33°C. Терапевтичният прозорец е бил 3 – 8 часа, а продължителността на хипотермията варира от 6 часа до няколко дни.

Лесната осъществимост и безопасността на такава терапия обаче не могат да предотвратят появата и на странични ефекти (38). Спадане на кръвното налягане, сърдечните аритмии и пневмониите се срещат често, особено при анестезирани пациенти с температура 32°C – 33°C (61).

Няма данни от рандомизирани изследвания, които да подкрепят рутинното прилагане на химическа (барбитурова) или физикална терапия за охлаждане при острия мозъчен инфаркт (23). Все пак, след като експерименталните изследвания са показали невропротективен ефект от прилагането на хипотермия при церебрална исхемия (68), по-нататъшните проучвания с охлаждаща терапия при болни в острия стадий на исхемичния инсулт продължават.

КОНТРОЛ НА КРЪВНОЗАХАРНОТО НИВО

Повишеното кръвнозахарно ниво е често срещано в ранната фаза на инсулта. Хипергликемия над 6 mmol/l се среща при две трети от пациенти с различните подтипове исхемичен инсулт, в момента на приема на пациентите в болница (70).

Експерименталните модели на фокална церебрална исхемия при животни дават основание да се смята, че хипергликемията може да повлияе невроналната увреда чрез задълбочаване на тъканната ацидоза и генерирането на лактат (65, 82). Умерената и високостепенната хипергликемия допълнително влошават метаболитния статус и митохондриалната функция в областта на исхемичната пенамбра (5). Кръвно-мозъчната бариера е уязвима при хипергликемични състояния, вероятно поради освобождаването на лактат и свободни радикали (57). За пример може да послужи модел на оклузия на едната от двете аа. cerebri media у хипергликемични котки, при който се е явило петкратно нарастване на обема на инфарктната зона в сравнение с големината на мозъчния инфаркт при подобен модел у нормогликемични котки (25). Експерименталните проучвания са установили, че въвеждането на инсулин и глюкоза по време на една фокална церебрална исхемия, може да редуцира размера на церебралното инфарцириране (35).

Хипергликемията е свързана с по-лош инсултен изход. Както проспективните, така и контролираните проучвания стигат до извода, че хипергликемията е прогностичен признак за изхода и леталитета независимо от възрастта, инсултния подтип и тежестта на инцидента (14, 43, 48, 80). Други проучвания обаче не са доказали прогностичната роля на хипергликемията при изхода от остър исхемичен инсулт, като се изказва тезата, че хипергликемията просто отразява катехоламиново-базиран стресов отговор при инсултно болни.

Едно ретроспективно проучване установява повишаване на кръвнозахарните нива през първите 12 часа след настъпването на инсулта, което е по-значително в по-тежките случаи и е свързано с ранен леталитет. При това, е наблюдавано спонтанно понижаване на кръвнозахарните нива през първите 24 часа на инсулта (33).

Важно е да се подчертае, че персистирането на хипергликемията през първите 7 дни след настъпването на инсулта е свързано с по-голям краен инфарктен обем и с влошаване на хода на заболяването (9). Високото кръвнозахарно ниво и по време на реканализацията на запушената мозъчна артерия е свързано също с по-лош изход (4).

Въпреки, че още липсват крайни резултати от контролираните клинични проучвания, които оценяват инсулиновата терапия при инсултно болни, резултатите от проучванията при животни и клиничните обзервационни проучвания подчертават ползата от избягването на ранна хипергликемия при пациентите с нелакунарни инфаркти и глобална исхемия (45).

Интензивното лечение с инсулин за поддържането на кръвнозахарни нива между 4 и 6 mmol/l при пациентите в критично състояние се е оказало безопасно и значително е допринесло за намаляване на леталитета и вътреболничните компликации (77). Изследването GIST (Glucose Insulin in Stroke Trial) демонстрира безопасността и целесъобразността на приложението на глюкозно-калиево-инсулинови инфузии в острата фаза на исхемичния инсулт като целта е да се поддържат кръвнозахарни нива между 4 и 7 mmol/l (70). EUSI препоръчва поддържане на стойности под 10 mmol/l (31). В крайна сметка решението за интензивно инсулиново лечение на отделния пациент трябва да се взема, след като се прецени индивидуалния общ клиничен фон.

КОНТРОЛ НА КРЪВНОТО НАЛЯГАНЕ

Церебралната перфузия нормално се определя от локалните мозъчни метаболитни нужди и е относително независима от системното АН с изключение на случаите с много ниски или много високи нива (т. нар. церебрална авторегулация). При остри исхемичен инсулт авторегулацията се загубва и перфузията става пряко за-

висима от налягането. Обзервационните изследвания показват, че приблизително 75 % от пациентите с исхемичен инсулт имат повишено АН при измерването му в рамките на първите 24 до 48 часа от началото на инцидента. Счита се, че системната хипертония по времето на исхемичния инсулт е физиологичен отговор, който поддържа адекватната церебрална перфузия в исхемичната пенамбра (64).

Прогностичното влияние на АН по време на острата фаза на исхемичния инсулт е все още обект на спорове. От една страна, твърде високото АН може да индуцира развитието на мозъчен оток, хеморагичната трансформация на мозъчния инфаркт и по-нататъшната съдова увреда. От друга страна обаче, ниското АН може да предизвика вторично редуциране на перфузията в областта на исхемията (64). Както твърде високото, така и твърде ниското АН, както и драстичното спадане на налягането, са лош прогностичен фактор при пациентите с остър исхемичен инсулт (19, 55, 78).

Установено е, че драстичното редуциране на АН в първите 24 часа на инсулта, е самостойно свързано с полош неврологичен изход до 3-ия месец от инсулта (60) и с влошаване в неврологичния статус (19). Употребата на сублингвален нифедипин е била предмет на особено внимателно наблюдение поради тенденцията му да предизвиква бързи, често пъти стремглави падове на АН. Един вторичен анализ на нимодипиновия ефект при остър исхемичен инсулт през първите 24 часа показва, че намаляването на диастоличната стойност на АН с около 15 мм Hg е свързано с лош краен изход (3).

Няколко наблюдателни проучвания са установили връзката между драстично повишените нива на АН и лошия краен изход (16, 44, 54, 66, 81).

Данните от International Stroke Trial (IST) потвърждават, че рискът от ранна и по-късна смърт, както и от развитието на тежка инвалидност е самостойно свързан с покачването на систолната стойност на АН у 17398 болни (55). Системният преглед на 32 проучвания, включващи 10892 пациента, стига до заключението, че драстично повишеното АН при острия исхемичен инсулт е свързано с последваща смърт, влошаване или развитие на тежка инвалидност, докато умереното понижаване на АН би могло да подобри изхода от заболяването.

Повечето пациенти с исхемичен мозъчен инсулт получават антихипертензивни препарати, независимо от липсата на тежка хипертония (56). Няма общоприето становище по отношение на това как трябва да се поддържа АН в острата фаза на исхемичния инсулт. Настоящите мнения варират от едната крайност на пълното неглижиране до престаряването при ползването на антихипертензивни средства (72). Въпреки, че свалянето на АН изглежда привлекателно, трябва да се има предвид, че церебралната авторегулация при исхемичния инсулт се загубва и вследствие на това мозъчната перфузия е директно пропорционална на налягането, така че прекомерното понижаване на АН може да доведе до влошаване на крайния изход. Леко до умерено повишеното АН често спада спонтанно през първите минути или часове на фокалната исхемия и обикновено не изисква спешно фармакологично лечение (13). Наблюденията показват, че повишеното АН е необходимо за поддържането на перфузия в исхемизираната мозъчна тъкан до момента на реканализирането, а след това артериалното налягане спада спонтанно без лечение. Може би е неподходящо да се сваля АН, ако не се знае дали запушената артерия вече се е реканализирала. Общоприетото мнение е, че трябва да има въздържане от прилагане на антихипертензивни препарати, ако кръвното налягане не превишава 185 mm Hg за систолното и 110 – за диастолното, включително и при пациентите, които получават рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор поради риска от вторичното развитие на паренхимен кръвоизлив (53,76).

Когато се пристъпва към лечение на повишеното АН, то понижаването на стойностите му трябва да се прави предпазливо.

Проучвания с калциеви антагонисти, проведени в острата фаза на исхемичния инсулт, са показали способността им да понижават както систолните, така и диастолните стойности на кръвното налягане, но те са показали също и негативни ефекти по отношение на крайния изход от инсулта (3). ACE инхибитори са показали свойството да понижават кръвното налягане, но без да модулират съществено церебралния кръвен ток.

Единственият антихипертензивен препарат от ново поколение, за който е проведено подробно проучване в острия стадий на исхемичния инсулт, е candesartan (26). Прилагането му през първите 7 дни се е оказало безопасно, а освен това е показал и благоприятен ефект по отношение на крайния изход и леталитета до 12-ия месец от настъпването на инсулта (66).

Cochrane Review обобщава 5 ограничени проучвания, включващи общо 218 болни, рандомизирани спрямо употребата на нимодипин, никардипин, каптоприл, периндоприл, клонидин или глицерол тринитрат, съпоставени спрямо плацебо или контролни групи. Направеният извод е, че данните са недостатъчни за цялостна оценка на взаимоотношенията между АН и клиничния изход при пациенти в рамките на първите 2 седмици от настъпването на исхемичния инсулт (11).

Актуалните насоки показват, че някои парентерални агенти като labetalol, се титрират лесно и имат минимален вазодилататативен ефект по отношение на церебралните кръвоносни съдове. В някои случаи на ексцесивно покачване на артериалното налягане, интравенозната инфузия на natrium nitropruside може да се окаже необходима за адекватния контрол на АН. Основни средства в безопасното третиране на болните остават ACE-инхибиторите (1).

КОНТРОЛ НА АРТЕРИАЛНАТА КИСЛОРОДНА САТУРАЦИЯ

Поддържането на адекватна тъканна оксигенация е от голямо значение през периода на остра мозъчна исхемия, с оглед предотвратяването на хипоксията и потенциалното влошаване на неврологичната увреда. Пациентите с остър исхемичен инсулт трябва да бъдат мониторирани чрез кръвногазов анализ и пулсова оксиметрия, като целта е постигането на кислородно сатурационно ниво над 95%. Препоръчва се също подаването на допълнителен кислород на хипоксемичните пациенти.

Що се отнася до хипербарната кислородна методика, то данните за ползотворността са абсолютно недостатъчни, за да може да се направи обоснована препоръка по отношение на нейното приложение (1, 2, 31)

ПОВЛИЯВАНЕ НА ВОЛЕМИЯТА И ВИСКОЗИТЕТА НА КРЪВТА

Проучванията, направени върху болни на които са прилагани изоволемична хемодилуция с декстран (72), както и по-късните проучвания върху случаи на прилагана хиперволемична хемодилуция чрез включване на пентаскорбяла (36), не са дали позитивен резултат. Мета-

анализът на 18 контролни проучвания (6) показва, че посочените процедури не са дали съществено отражение върху смъртността или степента на инвалидизация.

ДЕКОМПРЕСИВНА ХЕМИКРАНИЕКТОМИЯ

Експерименталните модели показват, че ранната хемикраниектомия има положителен невропротективен ефект, редуциращ обема на инфарктната зона и остатъчния неврологичен дефицит. Това се отдава на подобрената хемодинамика, дължаща се на подобреното мозъчно перфузионно налягане по лептоменингеалните колатерали (28, 30). Преди няколко десетилетия беше осъществена първата декомпресивна хемикраниектомия, а резултатите от епизодичните публикации в литературата са обобщени през 1995 година от т. нар. група от Хайделберг и показват по-ниска смъртност при пациентите с декомпресивна краниектомия, в сравнение с контролната група. Масивният унилатерален хемисферіален инфаркт в басейна на някоя от средните мозъчни артерии често предизвиква прогресивен постисхемичен едем, с малигнено развитие на заболяването и смъртност над 80% при конвенционалната терапия. На този етап все още няма обявен резултат от рандомизирани контролирани проучвания за ползата от декомпресивната хирургия при малигнени инфаркти. Резултатите от HAMLET (Hemicraniectomy After MCA Infarction with Life-Treatening Edema Trial) вероятно ще ни помогнат в бъдещето поведение. В тази връзка, очакваме публикуването на резултатите от CoolStroke Trial, което комбинира прилагането на ранна умерена хипотермия (през първите 24 часа) и хемикраниектомия при пациенти под 65 години и висок риск от развитие на малигнен инфаркт.

Нефармакологичната невропротекция включва всички интервенции, които предпазват мозъка от фармакологична увреда след оклузия на церебрална артерия. Четири са физиологичните параметри (АН, кръвнозахарно ниво, телесна температура и кислородна сатурация), за които се счита, че са независими прогностични фактори при остър исхемичен инсулт, което е основание всички ръководства за лечение на остър исхемичен инсулт да препоръчват постигане и поддържане на оптимален контрол върху тези параметри - предхоспитализационно, по време на транспортирането и в отделенията за лечение на остър инсулт (Stroke units), където тези параметри да се протоколират, съгласно приетите препоръки и ръководства. Мета-анализите показват, че ефективността от създаването на Stroke units вече е безспорна (Stroke Trialis's Collaboration) (41, 73), тъй като прилагането на протоколни грижи за пациентите в тях, наред с адекватно терапевтично поведение водят до намаляване на смъртността, ограничаване еволюцията на заболяването, съкращаване на хоспитализационното време и създаване на по-благоприятна база за ранно започване на рехабилитация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott TG, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; for the Stroke Council of the American Stroke Association: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003; 34: 1056-1083.
2. Adams HP Jr, Zoppo GJ, von Kummer R. Management of Stroke, NY, Professional Communications, Inc, 2006, 265-278.
3. Ahmed N, Nasman P, Wahgren NG: Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. Stroke 2000; 131: 1250-1255.
4. Alvarez Sabin J, Molina CA, Montaner J, Areeni11as JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M: Effects of admission hyperglycaemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. Stroke 2003:34: 1235-1241.
5. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyers FB: Effects of glucose and P02 modulation cortical intracellular acidosis, NADH redoxstate, and infarction in the ischemic penumbra. Stroke 1999;30: 160-170.
6. Asplund K: Hemodilution for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2002;4:CD000103.
7. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Montagutiu U, Celin D, Re G, D'Alessandro R: Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. Stroke 1995;26:2040-2043.
8. Baena RC, Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Ginsberg MD: Hyperthermia delayed by 24 hours aggravates neuronal damage in rats hippocampus following global ischemia. Neurology 1997;48:768-773.
9. Baird TA, Parsons MW, Phanh T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinica1 outcome. Stroke 2003;34:2208-2214.
10. Baron FC, Feuerstein GZ, White RF: Brain cooling during transient foca1 ischemia provides complete neuroprotection. Neurosci Biobehav Rev 1997; 21: 31-44.
11. Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Intervention for deliberately altering blood pressure in acute stroke. Update Software, Issue 3. Oxford, The Cochrane Library, 2003.
12. Boysen G, Christensen H: Stroke severity determines body temperature in acute stroke. Stroke 2001, 33, 1759-1762.
13. Broderick J, Brott T, Barsan W, Haley EC, Levy D, Marler J, Sheppard O, Blum C: Blood pressure during the first minutes of focal cerebral ischemia. Ann Emerg Med 1993; 22: 1438-1443.
14. Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD, for the Trial of ORG 10172 in Acute StrokeTreatment (TOAST) Investigators. Neurology 1999; 52: 280-284.
15. Busto R, Dietrich WD, Globos MY, Va1des 1, Schierinberg P, Ginsberg MD. Sma11 differences in intraischemic brain temperature critica1ly determine the extent of ischemic neurona1 injury. J Cereb Blood FIow Metab 1987;7:729-738.
16. Carlberg B, Asplund K, Hagg E: The prognostic va1ue of admission blood pressure in patients with acute stroke. Stroke 1993; 24: 1372-1375.
17. Castillo J, Martinez F, Leira R, Prieto JM, Lema M, Noya M: Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. Cerebrovasc Dis 1994;4:66-71.
18. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M: Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. Stroke 1998;29:2455-2460.
19. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davallos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. Stroke 2004;35:520-527.
20. Cheng H, Chopp M, Welch KMA: Effect of mild hyperthermia on the ischemic infarct vo1ume after middle cerebral artery occlusion in the rat. Neurology 1991;41:1133-1135.
21. Colbourne F, Corbett D, Zhao Z, Yang J, Buchan AM. Prolonged but delayed postischemic hypothermia: a long-term outcome study in the rat middle cerebra1 artery occlusion model. J Cereb Blood FIow Metab 2000;20: 1702-1708.
22. Corbett D, Hamilton M, Colboume F: Persistent neuroprotection with prolonged postischemic hypothermia in adult rats subjected to transient middle cerebral occ1usion. Exp Neurol 2000; 163:200-206.
23. Correia M, Silva M, Veloso M: Cooling therapy for acute stroke (Cochrane Review). Update Software. Oxford, The Cochrane Library, 2003.
24. Davalos A, Castillo J, Pumar JM, Noya M: Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke. Cerebrovase Dis 1997;7:64-69.
25. De Courtten-Meyers G, Myers RB, Schoolfield L: Hyperglycemia enlarges infarct size in cerebrovascular occlusion in cats. Stroke 1988; 623-630.
26. Diener HC, Dominiak P, on behalf of the ACCESS Study Group: The ACCESS Study. Evaluation ot acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. Stroke 2003;34: 1699-1703.
27. Dippel DWJ, van BredaEJ, van Germet HMA, van der Worp HB, Meijer RJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, on behalf of the PAPAS Investigators: Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke. A double-blind, randomized phase II clinical trial. Stroke 2001;32:1607-1612.
28. Doerfler A, Engelhorn T, Heiland S, Benner T, Forsting M; Perfusion- and diffusion-weighed magnetic resonance imaging for monitoring decompressive craniectomy in animals with experimental hemispheric stroke. J Neurosurg 2002, 96, 933-940.
29. Eguchi Y, Yamashita K, Iwamoto T, Ito H: Effects of brain temperature on calmodulin and mierotubule-associated protein 2 immunoreactivity in the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. J Neurotrauma 1997; 14: 109-118.
30. Engelhorn T, Doerfler A, de Crespigny A, Beaulieu C, Forsting M, Moseley ME: Multilocal magnetic resonance perfusion mapping comparing the cerebral hemodynamic effects of decompressive craniectomy versus reperfusion in experimental acute hemispheric stroke in rats. Neurosci Lett 2003, 344, 127-131.
31. European Stroke Initiative (EUSI), on behalf of the European Stroke Council (ESC), The European Neurological Society (ENS), the European Federation of Neurological Societies (EFNS): Recommendations for stroke management. Cerebrovasc Dis 2000; 10 (suppl 3):1-34.
32. Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R, Schwab S: Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. Stroke 2001;32: 2550-2553.
33. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GKMM, O'Connell JE, on behalf of the GIST Collaboration: Post-stroke hyperglycemia: natura1 history and immediate management. Stroke 2004; 35:122-126.
34. Hajat C, Hajat S, Shaarma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. Stroke 2000;31 :410-414.
35. Hamilton MG, Tramner Bl, Ayer RN: Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. J Neurosug 1995;82:26 268.
36. Hemodilution in Stroke Study Group: Hypervo1emic hemodilution in acute stroke: a randomized multicenter trial using pentastarch. Stroke 1989;20:317-323.
37. Hindfelt B: The prognostic significance of subfebrility and fever in ischemic cerebral infarction. Acta Neurol Scand 1976;53:72-79.
38. Houth J, 0lsen TS: Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke. Stroke 2002;33: 1759-1762.

39. Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM. Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. Can J Neurol Sci 1999; 26:298-304.
40. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Roseth R, Haheim LL: Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit. Which aspects are most important Stroke 1999; 30: 917923.
41. Indredavik B, Bakke F, Solber R, Rokseth R, Haheim LL, Holme I: Benefit of a stroke unit; a randomized controlled trial. Stroke 1991, 22, 1026-1031.
42. Ishikawa M, Sekizuka E, Yamaguchi SS et al: Effects of moderate hypothermia on leukocyte-endothelium interaction in the rat pial microvascu1ature after transient middle cerebral artery occlusion. Stroke 1999;30: 1679-1686.
43. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS: Stroke in patients with diabetes: the Copenhagen Stroke Study. Stroke 1994;25:314, 1977-1984.
44. Jorgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, Raaschou HO, Kampmann JP, Olsen TS: Blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study. Cerebrovasc Dis 2002; 13:204-209.
45. Kagansky N, Levy S, Knobler H: The role of hyperglycemia in acute stroke. Arch Neurol 2001;58: 1209-1212.
46. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorge HS, Reith J, Weber U, Olsen TS: Feasibility and safety of inducing modest hypothermia awake patients with acute stroke through surface cooling, a case-control study: the Copenhagen Stroke Study. Stroke 2000;31:2251-2256.
47. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, Kasner SE, Wein T, Piriyawat P, Villar-Cordova CE, Calela JA, Krieg DW, Morgenstern LB, Kimmel SE, Grotta JC: Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: a randomized clinical trial. Stroke 2002;33: 130-134.
48. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tres B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;5:263-270.
49. Kim У, Busto R, Dietrich WD, Kraydieh S, Ginsberg MD: Delayed postischemic hyperthermia in awake rats worsens the histopathological outcome of transient focal cerebral ischemia. Stroke 1996;27:2274-2280.
50. Koennecke HC, Leistner S: Prophylactic antipyretic treatment with acetaminophen in acute ischemie stroke: a pilot study. Neurology 2001; 57:2301-2303.
51. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, Mayberg MR, Furlan LJ: Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemie stroke. Stroke 2001;32:1847-1854.Cerebrovasc Dis 2006;21 (suppl 2):89-98
52. Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. NeuroRx: J Am Soc Exp NeuroTherap 2004; 1, 46-70.
53. Larrue У, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E: Hemorrhagic transfofi1ation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. Stroke 1997;28:957-960.
54. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A: Blood pressure and stroke: a overview of published reviews. Stroke 2004;35:776-785.
55. Leonardi-Bee J, Bath PM, Philips SJ, Sandercock P A, IST Collaborative Group: Blood pressure and clinica1 outcomes in the Internationa1 Stroke Tria1. Stroke 2002;33;1315-1320.
56. Lindenauer PK, Mathew MC, Ntuli TS, Pekow PS, Fitzgera1d J, Benjamin EM: Use of antihypertensive agents in the management of patients with acute stroke. Neurology 2004;63:318-323.
57. Linsberg PJ, Roine RO: Hyperglycemia in acute stroke. Stroke 2004;35:363-364.
58. Nakashima K, Todd MM: Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. Stroke 1996;27: 913-918.
59. Naritomi H, Shimizu T, Oe H, Kinugawa H, Sawada T, Hirata T: Mild hypothermia is effective for the treatment of acute embolic stroke if induced within 24 hours after onset but not the later phase. J Stroke Cerebrovasc Dis 1996;6 (suppl 1):193-196.
60. Oliveira-Filho J, Silva SCS, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A: Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. Neurology 2003;61: 1047-1051.
61. Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. Lancet 1996;347:422-425.
62. Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP. Therapeutic hypothermia for acute stroke. Lancet Neurol, 2003;2:410--416.
63. Onesti ST, Baker CJ, Sun PP, Solomon RA. Transient hypothermia reduces foca1 ischemic brain injury in the rat. Neurosurgery 1991;29: 369-373.
64. Powers WJ: Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. Neurology 1993;43:461-467.
65. Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Wats BD, Busto R: Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not arterial vascular territories. J Cereb Blood Flow Metab 1988;8:186-192.
66. Robinson TG, Dawson SL, Ahmed U, Manktelow B, Fotherby MD, Potter JF: Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. J Hypertens 2001; 19:2127-2134.
67. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiac P, on behalf of the ACCESS Study Group: The ACCESS Study. Evalusation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. Stroke 2003, 34, 1699-1703.
68. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle ce-ebral artery infarction. Stroke 1998;29: 2461-2466.
69. Schwab S, Georgiadis D, Berrousehot J, Schellinger PD, Graffagnimo C, Mayer S: Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. Stroke, 2001;32:2033-2035.
70. Scott JF, Robinson GM, FrenchJM, O'Conell JE, Alberti KGMM, Gray CS: Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. Lancet 1999;353:376-377.
71. Spence JD, Del Maestro RF: Hypertension in acute ischemic stroke: treat. Arch Neurol 1985;42: 1000-1002.
72. Strandt T: Evaluation of long-term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. Stroke 1992;23:657-662.
73. Stroke Unit Trialist's Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? Stroke 2001, 28, 2139-2144.
74. Takagi K, Ginsberg MD, Globus MУ, Dietrieh WD, Martinez E, Kraydieh S, Busto R. Changes in amino acid neurotransmitters and cerebral blood flow in the ischemic penumbral region following midd1e cerebral artery occlusion in the rat: correlation with histopathology. J Cereb Blood Flow Metab 1993; 13:575-585.
75. Terent A, Anderson B: The prognosis for patients with cerebrovascular stroke and transient ischemic attacks. Ups J Med Sci 1981;86: 63-74.
76. The NINDS t-PA Stroke Study Group: Intracerebra1 hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. Stroke 1997;28: 2109-2118.
77. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers O, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in critica1ly ill patients. N Engl J Med 2001;345: 1359-1367.
78. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A: U-shaped relationship between morta1ity and admission blood pressure in patients with acute stroke. J Intern Med 2004;255:257-265.
79. Wang У, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J: Influence of admission body temperature on stroke mortality. Stroke 2000;31 :404-409.
80. Weir JC, Murria GD, Dyker AG, Lees KR: hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of long-term follow-up study. BMJ 1997;31. 1303-1306.
81. Willmot M, Leonardo-Bee J, Bath PMW: High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. A systematic review. Hypertension 2004;43:18-24.
82. Yip PK, He УУ, Hsu СУ, GargN, Maran P, Hogen EL: Effect of plasma glucose on infarct size in focal cerebral ischemia-reperfusion. Neurology 1991;41:899-905.
83. Zhang У, Wong KC, Zhang Z: The effect of intraischemic mild hypothermia on focal cerebra1 ischemia/reperfusion injury. Acta Anaesthesiol Sin 2001; 39:65-69.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Димитър Масларов, доктор
Първа МБАЛ – София, Неврологично отделение
бул. "Патриарх Евтимий" № 37
София 1000
Тел. 981 08 01
E-mail: maslarovdb@abv.bg

Оригинални статии
НЕВРОНАЛНИ ЦЕРОИДЛИПОФУСЦИНОЗИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ: НЕ ТОЛКОВА РЕДКИ, НО ТРУДНО РАЗПОЗНАВАНИ В БЪЛГАРИЯ

Петя Димова[1], Венета Божинова[1], Золтан Лукач[2]
[1]Детска неврологична клиника, УСБАЛНП "Св. Наум", София, България
[2]Метаболитна лаборатория на Клиника по Педиатрия, Университет Хамбург, Германия

SUMMARY

NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSES IN CHILDHOOD: NOT SO RARE, BUT DIFFICULT DIAGNOSIS IN BULGARIA

Petia Dimova[1], Veneta Bojinova[1], Zoltan Lukacs[2]
[1]Clinic of Child Neurology, St. Naum University Hospital of Neurology, Sofia
[2]Clinic of Pediatrics with Metabolic Laboratory, University of Hamburg, Germany

We present four cases with confirmed diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis - type I (NCL1) in one, and type II (NCL2) - in 3 cases. In all children progressive pyramidal, cerebellar, myoclonic and epileptic syndromes were present, as well as severe dementia, blindness and deafness. These symptoms developed more rapidly in NCL1 (for about 8 months) than in NCL2 (for 1 to 3 years). The neuroimaging examinations showed initial cerebellar atrophy with subsequent global brain atrophy (NCL2) and initial total brain atrophy (NCL1). The EEG demonstrated abnormal background and generalized paroxysmal activity. The diagnosis NCL was established in all patients by means of verifying the decreased enzymatic activity of tripeptidyl-peptidasis in the patients with NCL2 and of palmitoyl-protein-thioesterasis in the child with NCL1, respectively. The examination was performed in a dry blood spot on a filter paper.

KEY WORDS: neuronal, ceroidlipofuscinosis, epilepsy, myoclonic, progressive, EEG.

РЕЗЮМЕ

Представяме четири случая с потвърдена диагноза Невронална цероидлипофусциноза: I тип (NCL1) при едно дете и ааа тип (NCL2) - при 3. При всички деца се наблюдават прогресивен квадрипирамиден, церебеларен, миоклоничен и епилептичен синдроми, успоредно с тежка деменция, слепота и глухота. Еволюцията е по-бърза при NCL1 (за 8 месеца), отколкото при NCL2 (между 1 и 3 години). Невроизобразяващите изследвания разкриват начална церебеларна атрофия с последваща тежка глобална мозъчна атрофия (NCL2) или начална обща мозъчна атрофия (NCL1), а ЕЕГ демонстрира абнормна основна активност и генерализирани пароксизми. Диагнозата NCL при всички пациенти бе потвърдена чрез доказване на понижена ензимна активност, съответно на трипептидил-пептидаза при децата с NCL2 и на палмитоил-протеин-тиоестераза при детето с NCL1, което бе извършено в суха капка кръв върху филтърна хартия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: невронална, цероидлипофусциноза, епилепсия, ЕЕГ, прогресивна, миоклонична.

ВЪВЕДЕНИЕ

Невроналните цероидлипофусцинози (NCLs) са група от невродегенеративни енцефалопатии, характеризиращи се с натрупване на автофлуоресцентен липопигмент в невроните и други клетъчни типове (4,6-9,14). Те се класифицират в четири основни подвида според възрастта на начало, клиничните симптоми и ултраструктурните характеристики на натрупания клетъчен материал (4,6-9,14). Най-чести и добре познати са следните „детски" форми: ранната детска (или инфантилна) NCL1 (INCL), ултраструктурно характеризираща се с грануларни осмиофилни депозити (GRODs); класическата късна детска NCL2 (LINCL), при която се установяват вътреклетъчни курвилинеарни телца (CVBs); и ювенилната NCL3 (JNCL), при която се демонстрират т.нар. „fingerprint profiles" (FPPs) (6,9). Освен тях и много рядката болест на Kufs (NCL при възрастни), в последните 5-10 години бяха публикувани още няколко по-редки форми и варианти, което наложи нова класификация на вече известните 10 типа (3,4, 6-9). Детските NCLs като група са най-честата причина за невродегенеративно заболяване в тази възраст. Въпреки многообразието си, „детските" NCL имат много общи характеристики. Всички те спадат към групата на прогресивните миоклонични епилепсии (4,6-8,12) и водят до зрителни нарушения, вкл. слепота. Деменция в различна степен се наблюдава винаги, както и пирамидни и/или екстрапирамидни нарушения с изява в различни етапи от болестта. Церебеларна атаксия се наблюдава в най-тежка степен при късната детска форма (LINCL). Неврофизиологичните и невроизобразяващи изследвания са с патологични находки, често характерни за всеки тип NCL, което подпомага диагнозата. До скоро тя се потвърждаваше единствено чрез доказването на липофусцинови включвания в различни тъкани, а напоследък - и чрез доказването на характерния за всяка форма генетичен дефект или на метаболитен дефицит, като последното е възможно само при някои от формите (3,4,5,12). Двете най-чести форми - NCL1 и NCL2, се причиняват от дефицит на лизозомни ензими, съответно палмитоил-протеин-тиоестераза 1 (PPT1) и трипептидил-пептидаза 1 (TPP1), чието доказване все още се извършва в малко лаборатории по света (5). Независимо от схващането за преобладаване на NCL сред детските прогресивни невродегенеративни заболявания, до скоро у нас нямаше описани случаи, вкл. с генетично или метаболитно потвърдена диагноза. Ние представяме първите четири деца в България, при които диагнозата и синдромната класификация бяха потвърдени чрез метаболитно изследване на суха капка кръв върху филтърна хартия и доказване на ензимния дефицит.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Всички пациенти (възраст 1 1/2 - 6 г.) са проследявани в ДНК за период от 2 до 6 години, по време на многократни хоспитализации и амбулаторни прегледи от 2003 г. до август 2007 г. При три от децата (момчета) е потвърдена диагнозата NCL2, а само едно дете (момиче) е с установена NCL1. При всички пациенти са проведени магнитно-резонансна томография (МРТ) и ком-

пютърно-томографско изследване на главен мозък, електроенцефалография (ЕЕГ), изследване на зрителни евокирани потенциали (ЗЕП) и/или стволови слухови евокирани потенциали (ССЕП), метаболитен скрининг, електромиография и електроневрография (ЕМГи ЕНГ), както и изследване на ензимната активност на PPT1 и TPP1. ЕМГ и ЕНГ са проведени с диференциално-диагностична цел в насока някои левкодистрофии и митохондриални енцефаломиопатии, като не са показали отклонения от нормата за възрастта при нито един от пациентите. Метаболитният скрининг, проведен у нас в насока най-чести левкодистрофии, лизозомни болести, аминоацидурии и органични ацидурии, е бил без отклонения при всички деца. Изследването на ензимната активност на двата горепосочени ензима бе извършено в Метаболитната лаборатория на Детска клиника към Университета в Хамбург, в суха капка кръв върху Gouthrie карта (филтърна хартия, използвана обичайно за доказване на чести метаболитни дефекти при новородени). Нормалната активност на TPP1 е 0.1-2.28 нмол/петно, а на PPT1 0.25-2.4 нмол/петно, като и двата ензима се изследват при контрола – изследване на ензима бета-галактозидаза. При всички деца доказването на ензимния дефицит, а с това и потвърждаването на диагнозата без извършено през периода май 2005 г. – юни 2007 г.

РЕЗУЛТАТИ

Обобщено клиничните характеристики и хода на заболяването и резултатите от проведените изследвания при отделните пациенти са представени в Таблица 1. Илюстрации на демонстративни МРТ и ЕЕГ находки при някои от пациентите са показани във Фигури 1a до 3b. (Следва Таблица 1; след нея Фигури 1a до 1c).

ОБСЪЖДАНЕ

Диагнозата NCL се поставя въз основа на характерната комбинация от клинични характеристики и патологични отклонения в електрофизиологичните, невроизобразяващите, патохистологични, а напоследък и метаболитни и/или генетични изследвания. ЕЕГ демонстрира винаги абнормна основна активност, както и огнищни и генерализирани пароксизмални прояви. Специфични за INCL са липсата на потискане на основната активност при отваряне на очите и изчезването на сънните вретена около 1-2 г. възраст (1,4,7,8,9,14). Следва прогресивно снижаване на ЕЕГ амплитудата до пълна липса на активност към 3 г. възраст (1,8,11,14). (Фигури 2a и 2b). При LINCL специфична находка са високоамплитудни полифазни острия в задните отвеждания, предизвикани от фотостимулация с ниски честоти и често съпроводени от миоклонични потрепвания, които се наблюдават около 3 г. възраст и представляват гигантски ЗЕП (1,8,9,11). ЗЕП и ретинограмата (РЕГ) винаги са абнормни, тъй като при всички NCL е налице ретинална дегенерация с постепенно потискане до пълно изчезване на нормалните потенциали, което е най-ранно при INCL (3-4 г.). При LINCL специфични са гигантските ЗЕП, предизвикани само от флаш-стимулация, успоредно на изявата на постериорните острия в ЕЕГ (1,7,8,9,11,14).

МРТ демонстрира абнормности при INCL във възрастта между 7 и 11 месеца, когато се появява изразен Т2-хипоинтензитет на таламусите спрямо базалните ганглии и бялото вещество, а успоредно се увеличава интензитетът на перивентрикулното бяло вещество (2,4,7,8-10,12). Към 13 мес. възраст се изявява генерализираната церебрална и церебеларна атрофия. Класическата LINCL може да се визуализира с лека церебрална атрофия в ранните стадии, която след това прогресира много бързо, особено инфратенториално (2,7,8-10). МРТ демонстрира изразен Т2-хиперинтензитет на бялото вещество, първоначално перивентрикулно, а по-късно – генерализирано (2,7,8-10,14).

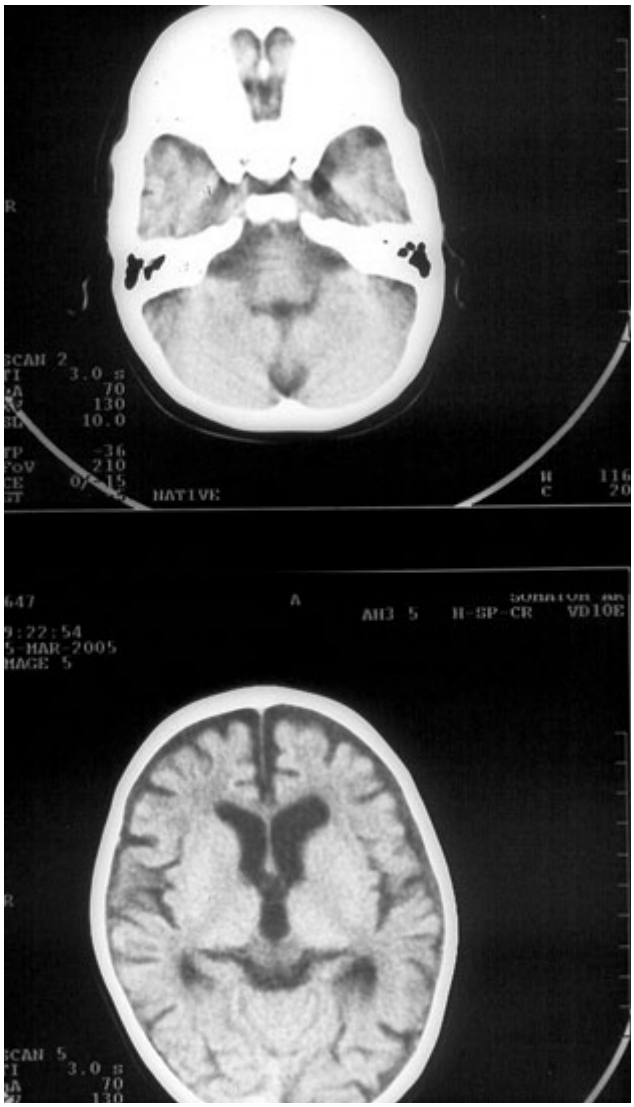
Най-важни са за диагностицирането на NCL са ДНК-изследванията, определянето на ензимния дефект и биохимичен анализ на натрупания в различни тъкани материал. Те потвърждават клиничната, неврорадиологична и неврофизиологична диагноза. Рутинните лабораторни изследвания са без особена стойност при повечето NCL, тъй като само при JNCL се установяват вакуолизирани лимфоцити (7,8). В ранните стадии на INCL клиничната диагноза се базира на МРТ находката, която при съмнителни случаи може да бъде проверена и чрез извършване на биопсия, а към 2 г. възраст – допълнена и от резултатите на неврофизиологичните и офталмологични изследвания (8). Категорично потвърждение на диагнозата е установяването на GRODs в клетки от нервна или друга тъкан (кожа), както и на генния дефект, засягащ CLN1 гена, разположен върху хромозома 1p32 и кодиращ PPT1 (9,14). При класическата LINCL клиничната диагноза се основава на характерните неврофизиологични находки и се потвърждава от демонстрирането на характерните клетъчни включвания (CVBs с/без FPPs) при провеждане на кожна или ректална мукозна биопсия, или от доказването на ензимния и/или генетичен дефект (5,7,8,9,14). Генът, отговорен (CLN2) се намира върху хромозома 11p15 и кодира TPP1.

Представените от нас случаи са с типично клинично протичане за NCL (виж Таблица). Изявата на прогресиращи квадрипаретичен и церебеларен синдроми в различен ред на изява при NCL1 и NCL2, както и при нашите пациенти, интелектуален регрес, амблиопия, епилептичен синдром и акционни миоклонии при изходно здраво дете насочват към невродегенеративно заболяване. За своевременното диагностициране е необходимо изключване на левкодистрофия чрез МРТ при липса на характерните обширни подкорови демиелинизации. Задължителната находка за NCL е прогресиращата глобална мозъчна атрофия с изразено участие на малкия мозък при невроизобразяващите изследвания. Началната малкомозъчна атрофия е възможна при LINCL, както при нашите случаи 2 и 3. Глобалната мозъчна атрофия води до хидроцефалия екс вакуо, погрешно интерпретирана при нашия пациент с INCL като „неоклузивна хидроцефалия с вторична амавроза" (!?). В този случай поставената вентрикуло-перитонеална анастомоза е безсмислена интервенция, която е без ефект върху състоянието и невроизобразяващата находка, проследена чрез КТ и МРТ. (Следват Фигури 3a до 3c).

Клиничната диагноза на NCL се основава на посоченото съчетание от различни симптоми и синдроми на увреда на централната нервна система, настъпващи в определена възраст и показващи постоянна, често бърза прогресия. Търсенето на типичните ЕЕГ, ЗЕП и РЕГ трябва да бъде включено в диагностичния план при всяко дете със съмнение за NCL. Описаните от нас случаи с NCL са с типичната клиника на прогресивна миоклонична епилепсия, която винаги е симптоматична. При случай 2 и 3 е надценен терапевтично-резистентният епилептичен синдром, а прогресиращият полиморфен неврологичен дефицит и мозъчна атрофия са погрешно интерпретирани като следствие на "терапевтично-резистентна криптогенна епилепсия". Считаме, че предс-

Таблица 1: Клинични характеристики и резултати от изследванията при пациентите

Случай	Бременност, раждане и ранно ПМР	Фамилност	Начало	Симптом и възраст на изява	КТ и МРТ	ЕЕГ	ЗЕП и/или ССЕП	Лечение	Ензимно изследване	Диагноза
Ж, 3 г.	В норма	Липсва	17 мес.	Квадрипареза Д>Л (17 мес.) Миоклонии (19 мес.) Инверсия на съня (20 мес.) Атаксия, мутизъм (20 мес.) Слепота и глухота (22 мес.)	Генерализирана атрофия (20 мес.), МРТ Т2-хипоинтензни таламуси	Без сънни патерни (24 мес.) Нисковол-тажна (4 г.)	Липса (2 г.)	CZP, NZP, VPA, LTG, LEV – NE	**PPT1 - 0.04 нмол/петно**	Класическа ранна детска NCL **(NCL 1)**
М, 7 г.	В норма	Неясна (адоптиран)	3 г.	Епилепсия – ГТКП (3 г.); абсанси, МА, тонични, ГТКП-статуси, вегетативни кризи (след 4 г.) Атаксия, тремор, миоклонии – при РВ (3 г.4 м.) Прогресивна деменция (4 г.) Оптикус-атрофия (4 г.), амавроза (5 г.) Квадрипареза, глухота (5 г.) Хорео-атетоза (6 г.)	КТ на 10 мес.* и на 3 г.- б.о. КТ на 4 г. - церебело -понтинна атрофия МРТ (5,6,7 г.) - генерализирана, прогресивна мозъчна атрофия	Забавена, генерали-зирани SW и PSW, ФПО ** (липсващ към 4 г.)	Липса (4-5 г.)	РВ – частичен; CBZ – аграваций VPA – частичен, LTG, CZP – NE	**TPP1 - липсва /0.00 нмол/петно/**	Класическа късна детска NCL (NCL 2).
М, 6 г.	В норма	Баща –нощни епилептични пристъпи (3-6 г.)	3 г.	Епилепсия – ГТКП (3 г.) Атаксия – при РВ (3 г. 3 м.), тремор (3 1/2 г.) Атонични; Миоклонии (4 г.) Квадрипирамиден (4 1/2 г.) Деменция (4 1/2 г.) Амавроза (4 1/2 г.)	КТ – церебеларна атрофия (3 г.) МРТ – генерализирана, особено церебеларна атрофия (4 г.)	3 Хц SW, ФПО-3 г. Забавена, генерали-зирани SW и PSW -4 г.	Липса (4-5 г.)	РВ-100%; VPA – частичен TPM, CZP, ESM - NE LTG, КС–временен	**TPP1 – 0.02 нмол/петно**	Класическа късна детска NCL **(NCL 2)**
Ж, 4 г.	Забавено ПМР	По-голям брат - exitus на 7 г. с твърде сходно, но неизяснено заболяване	3 г.	Дискретна атаксия (3 г.) Непостоянни миоклонии (3 1/2 г.) – при инфекции Два ГТКП (3 г.) Два ГТКП (3 г.) МА и атонични (3 1/2 г.)	МРТ (4 г.) – б.о. КТ (4 1/2 г.) – церебеларна атрофия	Забавена, генерали -зирани SW и PSW, ФПО	Б.о. (4 г.)	VPA - частичен	**TPP1 – 0.00 и 0.01 нмол/ петно** (двукратно изследван*)	Класическа късна детска NCL (NCL 2).



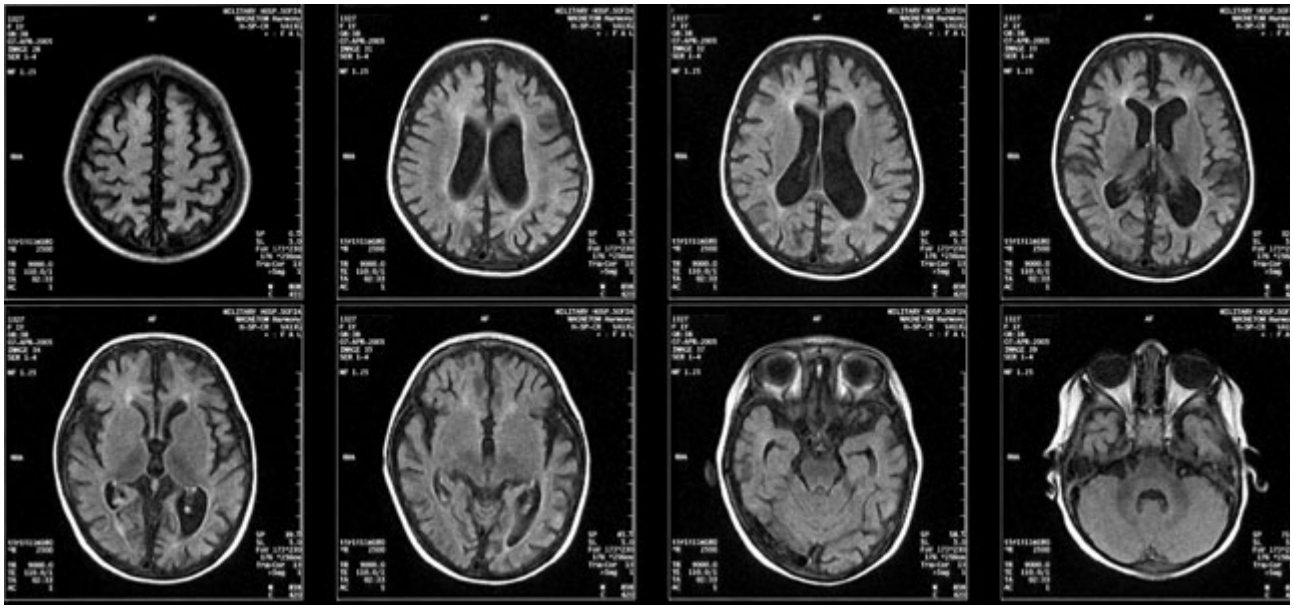
Фигура 1a. КТ на главен мозък на Случай 1 (NCL1) на 7 мес. възраст: Мозъчна и малкомозъчна атрофия с нарушена диференциация между сиво и бяло мозъчно вещество.

тавените от нас случаи потвърждават в много отношения все още недостатъчното етиологично изясняване на редица т.нар. "терапевтично-резистентни", вкл. "прогресивни миоклонични епилепсии".

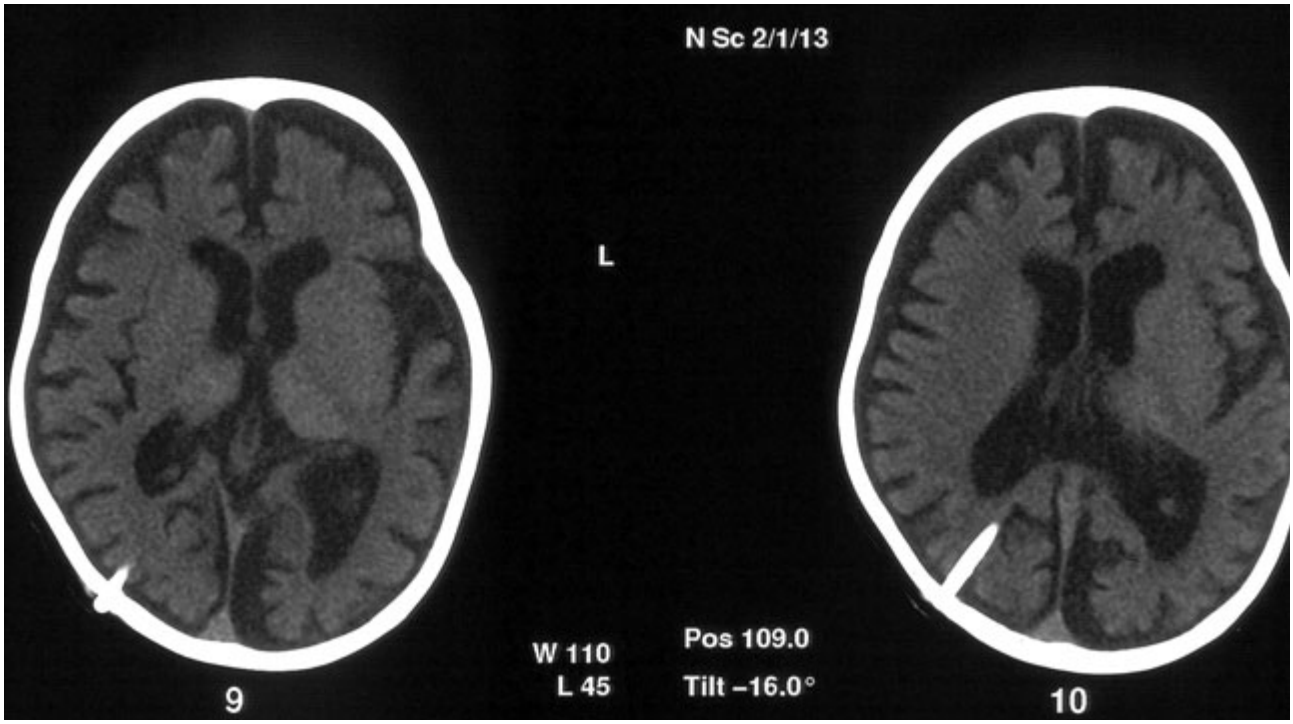
Провеждането на биопсия, дори само кожна, с цел получаване на материал за електронно-микроскопско изследване, се приема трудно от родителите и не винаги може да потвърди диагнозата NCL. А точната диагноза е абсолютно необходима, защото определя по-нататъшната прогноза на пациента и съдбата на семейството при желание за деца, за което е необходимо провеждането на генетично и евентуално пренатално изследване (3,13). Потвърждение на това е нашият случай 4, където изявата на LINCL най-вероятно е фамилна: налице е смъртен изход на по-голямо дете в семейството от идентично по характер и ход заболяване, но за съжаление диагнозата не е била уточнена и следващото дете понастоящем манифестира болестта, макар и с по-бавно прогресиращ ход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Както се вижда от представените данни, за период само от две години в нашата клиника диагнозата NCL бе потвърдена при 4 деца. Това стана възможно чрез внимателното обсъждане на съчетанието от неврологични симптоми и синдроми, невроизобразяващи находки и резултати от неврофизиологичните изследвания, при отчитане на тяхната динамика във времето, като това насочи към необходимостта от провеждане на метаболитно изследване в насока на горната диагноза. Доказването на ензимния дефицит при двете най-чести NCL форми в детството е уникално облекчение за лекаря и семейството на пациента. Потвърждаването или отхвърлянето на съответния метаболитен дефект дава насока за по-нататъшно изследване на родителите и определяне вероятността за предаване на болестта в следващи поколения. Методът на определяне на PPT1- и TPP1-активността по начин, извършван рутинно при новородени за диагностициране на други метаболитни дефекти, позволява бързо и точно разграничаване на здрави, на страдащи от CLN1 и CLN2, и на хетерозиготни носители (5). Предимство на метода е и значително по-ниската му цена в сравнение с изследвания на



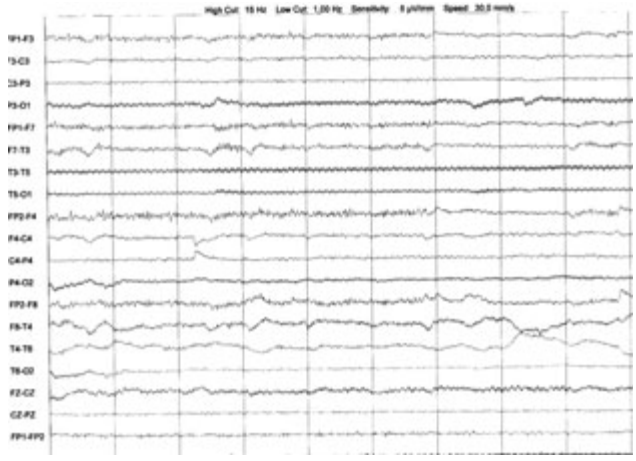
Фигура 1b. МРТ на главен мозък на същото дете около 1 мес. по-късно: Обща мозъчна атрофия; правят впечатление хипоинтензитетът на таламусите спрямо базалните ганглии и бялото мозъчно вещество, както и хиперинтензните зони перивентрикулно.



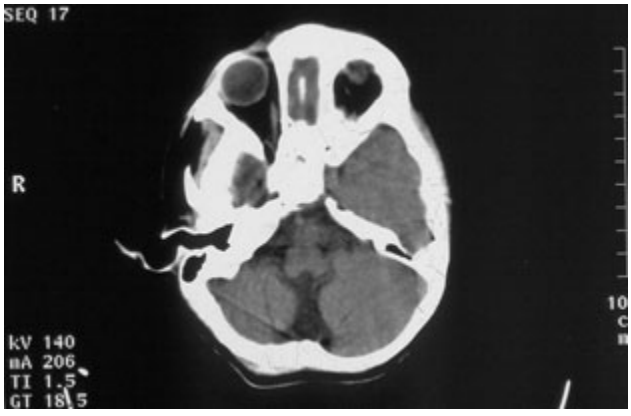
Фигура 1c. КТ на главен мозък на същия пациент 1 мес. по-късно: Прогресия на мозъчната атрофия, независимо от поставената вентрикуло-перитонеална анастомоза.



Фигура 2a. ЕЕГ на Случай 1 (NCL1) на 2 г. възраст: Дезорганизирана и забавена активност с четирикратни генерализирани миоклонии, при които в ЕЕГ се наблюдават предимно артефакти и само фронто-централни (до темпорални) високи остри и бавни вълни.



Фигура 2b. ЕЕГ на същия пациент на 4 г. възраст. Дезорганизирана, нисковолтажна активност. Клинично: дистални и редки генерализирани миоклонии, без ЕЕГ корелация.

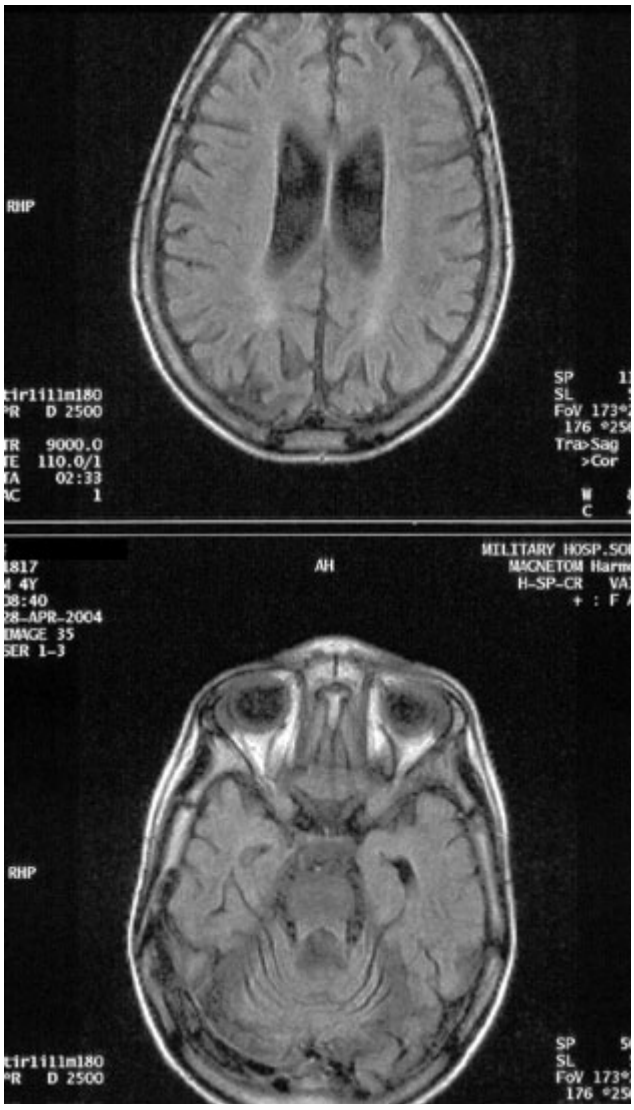


Фигура 3a. КТ на главен мозък на Случай 2 (NCL2) на 3 г. възраст: Начална малкомозъчна атрофия, подчертана във вермисната област.

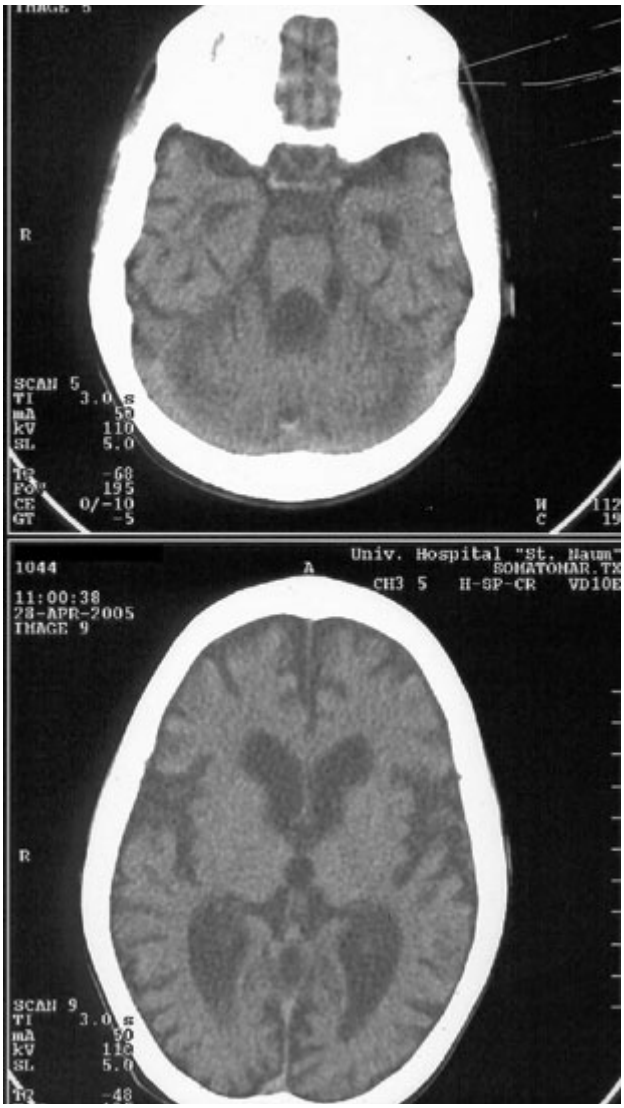
ензимите в EDTA-кръв (5), тъй като ензимната активност остава стабилна няколко дни и материалът може бързо да бъде изпратен по пощата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Binelli, S., Canafoglia, L., Panzica, F., Pozzi, A., Franceschetti, S. Electroencephalographic features in a series of patients with neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurol Sci 2000; 21(3 Suppl): S83–S87.
2. D'Incerti, L. MRI in neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurol Sci 2000; 21: S71-S73.
3. Gardiner, R.M. The molecular genetic basis of the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurol Sci 2000; 21(3 Suppl): S15-S19.
4. Goebel, H.H., Wisniewski, K.E. Current state of clinical and morphological features in human NCL. Brain Pathol 2004; 14:61–69.
5. Lukacs, Z., Santavuori, P., Keil, A., Steinfeld, R., Kohlschutter, A. Rapid and simple assay for the determination of tripeptidyl peptidase and palmitoyl protein thioesterase activities in dried blood spots. Clin Chem 2000; 49: 509–511.
6. Mole, S., Williams, R., Goebel, H. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurogenetics 2005; 6: 107–126.



Фигура 3b. МРТ на главен мозък на същия пациент 2 г. по-късно: Обща мозъчна атрофия с поява на хиперинтензни зони перивентрикулно и заличаване на границата между сиво и бяло мозъчно вещество.



Фигура 3c. КТ на главен мозък на същия пациент на 6 г. възраст: Тежка мозъчна и малкомозъчна атрофия, при пълна липса на диференциация между кора и подкорие.

7. Mole, S. Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL). Eur J Paediatr Neurol 2004; 8: 101–103.
8. Santavuori, P., Lauronen, L., Kirveskari, E., Aberg, L., Sainio, K., Autti, T. Neuronal ceroid lipofuscinosis in childhood. Neurol Sci 2000; 21(3 Suppl): S35-S41.
9. Serratosa, J.M. The progressive myoclonus epilepsies. In: Wyllie E., ed. The treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 509-524.
10. Vanhanen, S.L., Puranen, J., Autti, T., et al. Neuroradiological findings (MRS, MRI, SPECT) in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis (infantile CLN1) at different stages of the disease. Neuropediatrics 2004; 35: 27–35.
11. Veneselli, E., Biancheri, R., Perrone, M.V., Buoni, S., Fois, A. Neuronal ceroid lipofuscinoses: clinical and EEG findings in a large study of Italian cases. Neurol Sci 2000; 21(3 Suppl): S75–S81.
12. Wisniewski, K., Zhong, N., Philippart, M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurology 2001; 57: 576–581.
13. Young, E.P., Worthington, V.C., Jackson, M., Winchester, B.G. Pre- and postnatal diagnosis of patients with CLN1 and CLN2 by assay of palmitoyl-protein thioesterase and tripeptidyl-peptidase I activities. Eur J Paediatr Neurol 2001; 5(Suppl A): 193–196.
14. Zupanc, M.L., Legros, B. Progressive myoclonic epilepsy. Cerebellum 2004; 3: 156-171.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Петя Ст. Димова, дм
Детска неврологична клиника, УСБАЛНП "Св. Наум"
Ул. "Д-р Л. Русев" №1
1113 София
E-mail: pdimova@cablebg.net

Оригинални статии
ХРОНИЧНА ЧЕРНОДРОБНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА

М. Даскалов[1], Н. Цолова[2], М. Рашева[1], С. Стойнов[2], А. Александров[3]
[1]Клиника по неврология, УМБАЛ „Царица Йоанна"
[2]Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна"
[3]Институт по биофизика, Българска Академия на науките, София

SUMMARY

CHRONIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS – CLINICAL, NEUROPSYCHOLOGICAL AND EEG STUDY

M. Daskalov, N. Tzolova, M. Rasheva, S. Stoinov, A. Alexandrov

Hepatic encephalopathy is the most frequent and important neurological complication in patients with acute, subacute and chronic hepatocellular insufficiency.

The aim of the present study is to perform clinical, neuropsychological and EEG examination of patients with liver cirrhosis in order to diagnose clinically manifested and subclinical forms of chronic hepatic encephalopathy.

Clinical contingent consists of 22 patients, 12 males and 10 females, with viral, alcoholic, mixed or cryptogenic aetiology of liver cirrhosis. All patients had specific history, and detailed neurological examination was carried out. Neuropsychological evaluation included MMSE. EEG recordings were carried out using a standard 20-chanal EEG device, "Galileo".

Various CNS signs and syndromes were observed in 13 patients (59%). MMSE scores were abnormal in 13 patients (59%). Most of the patients had borderline MMSE values or mild cognitive deficit. EEG recordings were within normal limits in 9 patients (40,9%). The degree of diffuse EEG changes increases as the liver diseases progresses, when the lower alpha-rhythm waves (7,5-8 Hz) were observed. Focal changes were found in 27,3% of the cases. Focal or generalized paroxysmal activity was registered in 5 patients (22,7%).

The severity of EEG changes was related to the stage of liver cirrhosis and psychometric scores.

KEY WORDS: Chronic hepatic encephalopathy, EEG, neuropsychological study.

РЕЗЮМЕ

Чернодробната енцефалопатия е най честото и значимо неврологично усложнение при пациенти с остра, подостра и хронична хепатоцелуларна недостатъчност. Целта на настоящето изследване е провеждане на клинично, невропсихологично и ЕЕГ изследване при пациенти с чернодробна цироза с оглед диагностициране на клинично проявени или субклинични форми на хронична чернодробна енцефалопатия.

Клиничният контингент се състои от 22 болни /12 мъже и 10 жени/ с чернодробна цироза с вирусна, алкохолна, смесена или криптогенна етиология. При всичките са снети насочена анамнеза и неврологичен статус. Невропсихологичното изследване е проведено с помощта на MMSE. Електроенцефалографското изследване е осъществено с 20-канален електроенцефалограф Galileo.

Установява се разнообразна неврологична симптоматика от страна на ЦНС при 13 болни (59%). Невропсихологичното изследване по MMSE показва отклонение от нормалните стойности при 13 болни (59%), като почесто се касае за гранични стойности или лек когнитивен дефицит. ЕЕГ се регистрира в границите на нормата за възрастта при 9 от болните (40,9%). Степента на дифузните промени нараства с напредване на чернодробното заболяване, когато се установяват и по-ниски честоти на α – ритъма (7,5-8 Hz). Фокалните промени се наблюдават сравнително рядко – при 27,3% от случаите. При 5 болни (22,7%) се регистрира фокална или генерализирана пароксизмална активност.

Тежестта на ЕЕГ промените отговарят на стадия на чернодробната цироза и на психометричния скор.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хронична чернодробна енцефалопатия, ЕЕГ, невропсихологично изследване.

При пациенти с чернодробно заболяване често се наблюдават неврологични усложнения, които могат да се дължат на засягане на централната нервна система (ЦНС) или на периферната нервна система (ПНС) (14).

Най-широко разпространеното и най-добре познато усложнение от страна на ЦНС при хронични чернодробни заболявания е чернодробната енцефалопатия (9). Тя се причислява към групата на метаболитните енцефалопатии, които са последица на разстройство на мозъчната обмяна на веществата и не се дължат на структурни мозъчни лезии (15).

В резултат на нарушената функция на чернодробните клетки, черният дроб не може да изпълнява своите метаболитни функции – не е в състояние да метаболизира редица образувани в червата токсини като амоняк, меркаптан, фенол, късоверижни мастни киселини и др. При чернодробна недостатъчност тези продукти повишават своята серумна концентрация, а след това преминават през кръвно-мозъчната бариера в мозъка (10).

Патогенезата на чернодробната енцефалопатия е мултифакториална като се обсъждат редица хипотези. По-настоящем като най-съществени се смятат теориите за повишените концентрации на амоняка в главния мозък и засилената ГАМК-медиирана невротрансмисия (10)

Терминът чернодробна енцефалопатия включва в себе си невропсихиатричните симптоми и синдроми, които се развиват като усложнение на острата, подострата и хроничната хепатоцелуларна недостатъчност.

Разграничават се остра, подостра и хронична чернодробна енцефалопатия (9). Най-ранните промени при нея са дискретни психични и поведенчески промени, които трудно се долавят от лекаря, а по-скоро от близките на пациента. Установяват се смущения в концентрацията на вниманието, нарушения в съня, неспокойствие (8). По-нататък се прибавят намалена психомоторна активност, състояния на обърканост, сънливост. През следващите стадии на заболяването количествените нарушения в съзнанието прерастват постепенно в сопор и кома. Още преди развитието на комата се установява огнищна неврологична симптоматика (4). В по-ранните стадии могат да се регистрират болестно усилени сухожилни и надкостни рефлекси, а по-нататък се

прибавят патологичен рефлекс на Бабински, смукателен и хватателен рефлекс на Янишевски, парциални и вторично-генерализирани епилептични припадъци (14).

Терминът хронична чернодробна енцефалопатия често се използва при болни с цироза и значително портосистемно шънтиране. Най-честата причина за хроничната чернодробна недостатъчност в Западна Европа и Северна Америка е хроничния алкохолизъм с развитие на алкохолна цироза.

Хроничната чернодробна енцефалопатия може да има прогресиращо, хронично-ремитиращо или персистиращо протичане. Някои провокиращи фактори могат да влошат състоянието на болния. Такива са прекалено високо съдържание на белтъци в храната, хеморагия в стомашно-чревния тракт, хипоксия, хипокалиемия, метаболитна алкалоза и др. Отстраняването им подобрява невро-психичния статус. Когато хроничната чернодробна енцефалопатия достигне стадий на коматозно състояние, една по-малка част от болните се възстановява, докато при останалите остават различно изразени резидуални неврологични и психични симптоми, които водят до инвалидизация (15).

За субклинична чернодробна енцефалопатия се говори, когато един пациент с хронична чернодробна болест (напр. цироза) има нормален неврологичен статус (7). В такива случаи се използва също така термина „минимална чернодробна енцефалопатия" (1). При провеждане на редица психометрични тестови и/или неврофизиологични изследвания (най-често ЕЕГ) последните показват абнормни резултати. Това има голямо значение, тъй като може да се започне ранно лечение на чернодробната енцефалопатия (7).

Провеждането на подробни кръвни и биохимични изследвания позволяват изключването на друг вид метаболитна енцефалопатия. Концентрацията на серумния амоняк, измерен в няколко проби от артериална кръв е повишена, но корелацията между неговите стойности, неврологичния статус и ЕЕГ – промените е слабо изразена (16).КТ не може да постави диагнозата чернодробна енцефалопатия, но е полезна при изключването на органични мозъчни лезии с друг произход. Прилагането на психометрични тестове е показано при пациенти със субклинична чернодробна енцефалопатия и нормален неврологичен статус. Няма единодушие кой от тях трябва да бъде предпочетен при това заболяване (9).

ЕЕГ изследването е чувствително и надеждно средство при определяне стадия на заболяването. То може да е абнормно и при субклинична чернодробна енцефалопатия. Основните ЕЕГ-абнормалитети при чернодробна енцефалопатия са прогресивно, билатерално, синхронно намаляване на вълновата честота и едно увеличение на амплитудата на вълните. Също така се наблюдават пароксизмални трифазни вълни, дори и в ранните стадии. Трябва да се отбележи обаче, че те се срещат и при другите метаболитни енцефалопатии (3, 5).

Целта на настоящето изследване е провеждане на клинично, невропсихологично и ЕЕГ изследване при пациенти с чернодробна цироза с оглед диагностициране на клинични и субклинични форми на хронична чернодробна енцефалопатия.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Проучени са 22 болни с чернодробна цироза, 12 мъже и 10 жени, със средна възраст 57.63 г. (от 30 до 75 г.). Средната възраст на жените е 61 г., а на мъжете – 54.8 г. Етиологията при 6 болни е HBV инфекция (27.3%), HCV инфекция при 3-ма (13.6%), смесена етиология – вирусна + алкохолна при 2-ма (9.1%), автоимунна – 4 (18.2%), криптогенна – 2 (9.1%) и алкохолна при 5 болни (22.7%). Диагнозата е поставена въз основа на клинични, лабораторни и инструментални изследвания и класифицирана по Child: 7 болни с Child A (31.8%); Child B – 9 (40.9%) и Child C – 6 (27.3%) (табл. 1).

Таблица 1. Критерии на Child за тежестта на цирозата

ПОКАЗАТЕЛ	Стадий A	Стадий B	Стадий C
Серумен билирубин (μmol/l)	< 35	35-50	> 50
Серумен албумин (g/l)	> 36	30-35	< 30
Протромбиново време (индекс)	> 70 %	40-70 %	< 40 %
Асцит	Липсва	Умерен	Масивен
Енцефалопатия	Липсва	I-II ст.	III-IV ст.

Всички болни са изследвани и лекувани в Клиника по гастроентерология при УМБАЛ „Царица Йоанна", където е поставена диагнозата чернодробна цироза и определени нейната етиология и класифициране по Child.

При пациентите не се установяват анамнестични, клинични и параклинични данни за други тежки соматични заболявания, органични или други метаболитни енцефалопатии, както и за приемане на медикаменти с действие върху ЦНС.

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

При всички болни са снети насочена анамнеза и неврологичен статус, както и проведени невропсихологично изследване с помощта на MMSE и електроенцефалографско изследване на 20-канален електроенцефалограф Galileo. Оценявани бяха с рутинен визуален анализ средната честота на алфа-вълните и степента на изразеност на дифузните промени.

При необходимост при някои болни са проведени допълнителни изследвани като КТ на главен мозък и ЕМГ с оглед изключване на други заболявания на ЦНС и ПНС.

РЕЗУЛТАТИ

Данните от анамнезата показват, че над 50% от болните имат различни оплаквания, най-често умора, отпадналост и безсилие (6 болни – 27.2%), като това е един от ранните симптоми и се наблюдава по-често в стадий A (при 4 от 7 пациенти).

От главоболие се оплакват трима болни (13.6%). То се регистрира във всички стадии на заболяването.

За изтръпване, парестезии, крампи и болки предимно в долните крайници съобщават трима от болните (13.6%).

Редки симптоми са безсънието (при един болен в стадий B) и световъртежа (един болен в стадий A).

Прави впечатление, че само една пациентка от целия клиничен контингент съобщава за лесно забравяне, забавен говор и инконтиненция на урината.

При обективното неврологично изследване се разкриват данни за въвличане на ЦНС при 13 болни (59%). Лек псевдобулбарен синдром се установява при 5, квадрипирамиден синдром – при 3-ма, постурален и интенционен тремор – при 4-ма, а брадикинезия и деменция с инконтиненция на урината при една болна на 67 години. Степента на въвличане на ЦНС нараства с напредване на чернодробната цироза (табл. 2). Увреждане на периферната нервна система се наблюдава при 9 болни (40.9%). При 6 от тях се касае за алкохолна полиневропатия, а

Таблица 2. Въвличане на ЦНС според стадия на цирозата (n = 22)

Стадий / ЦНС	Без участие на ЦНС	Въвличане на ЦНС	Всичко
A	5 (71.4%)	2 (28.6%)	7
B	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9
C	0	6 (100%)	6
Всичко	9	13 (59%)	22

при 3-ма – за диабетна полиневропатия. Всички те са от сетивен, дистален и симетричен тип. В стадий А има един случай с полиневропатия, а останалите 8 са в стадий В и С (5 в стадий В и 3 в стадий С).

Нормален неврологичен статус се установява при трима болни. От тях двама са в стадий А и един – в стадий В. Едновременно засягане на ЦНС и ПНС се наблюдава при трима болни, в стадий В (двама болни) и стадий С (един болен).

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

С изключение на пациентката с деменция, при нито един от останалите болни не се регистрират оплаквания от смущения в паметта, вниманието, ориентацията, речта, мисленето и изпълнението на ежедневните дейности.

Психологичният статус показва, че болните са в ясно съзнание и апсихотични. Невропсихологичната оценка по скалата MMSE установява отклонения от нормалните стойности (28-30 точки) при 13 болни (59%), като по-често се касае за гранични стойности до лек когнитивен дефицит. Само една пациентка на 67 год. е с умерено изразена деменция (15 точки).

Таблица 3. Невропсихологична оценка на MMSE в зависимост от стадия на цирозата (n = 22)

Стадий/MMSE	28-30	25-27	15-24	Всичко
A	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0	7
B	3 (33.3%)	4 (44.5%)	2 (22.2%)	9
C	0	4 (66.7%)	2 (33.3%)	6
Всичко	9 (40.9%)	9 (40.9%)	4 (18.2%)	22

Наблюдава се определена тенденция за нарастване на когнитивните разстройства с напредване на чернодробната недостатъчност (табл. 3). Контролът на фактори възраст показва, че когнитивният дефицит не зависи от възрастта (табл. 4). С най-добра оценка на когнитивните функции са пациентите във възрастовия интервал от 61-70 години.

Таблица 4. Невропсихологична оценка на MMSE в зависимост от възрастта (n = 22)

Възраст	28-30	25-27	15-24	Всичко
до 50 год.	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4
51-60 год.	3 (33.3%)	4 (44.5%)	2 (22.2%)	9
61-70 год.	5 (62.5%)	2 (25%)	1 (12.5%)	8
> 70 год.	-	1	-	1
Всичко	9	9	4	22

ЕЕГ ИЗСЛЕДВАНЕ

ЕЕГ се регистрира в граници на нормата за възрастта при 9 от болните (40.9%), най-често при тези в стадий А на чернодробната цироза (табл. 5). Степента на дифузните промени нарастват с напредване на чернодробното заболяване. Тези данни се потвърждават при сравнителна оценка на честотата на алфа-вълните в зависимост от стадия на цирозата (табл. 6). В стадий С преобладават пациентите с ниски честоти на алфаритъма от 7.5 до 8 Хц – 83.3%, докато в стадий А – 85.7% са с нормален за възрастта алфа-ритъм.

Таблица 5. Степен на изразеност на дифузните ЕЕГ промени според стадия на цирозата (n = 22)

ЕЕГ промени / Тежест на цирозата	Нормална находка	Леки дифузни промени	Изразени дифузни промени	Всичко
Стадий А	5 (71.4 %)	2 (28.6 %)	0	7
Стадий В	3 (33.3 %)	2(22.2 %)	4 (44.5 %)	9
Стадий С	1 (16.7 %)	0	5 (83.3 %)	6
Всичко	9 (40.9 %)	4 (18.2 %)	9 (40.9 %)	22

И в този случай както при оценка на когнитивните функции, ЕЕГ резултатите не са отражение на фактора възраст (табл. 7). От 4 пациенти до 50-годишна възраст, двама са с изразени дифузни промени, от 8 болни между 61 и 70 години – 4 са с нормална находка и 4 – с изразени дифузни промени. В групата между 51 и 60 години разпределението между нормална находка, леки дифузни и изразени дифузни промени е равномерно. Пациентът на 75 години е с нормална ЕЕГ находка и добре организиран алфа-ритъм с честота 10.5 Хц.

Само при двама от болните, и двамата в стадий С, се регистрира запис от трифазни остри вълни, считан за един от типичните ЕЕГ патерни за чернодробна енцефалопатия (фиг. 1 и 2).

Фокалните ЕЕГ промени се наблюдават сравнително рядко – при 27.3% от случаите, като нито един от пациентите не е в стадий А. Въпреки че при болните нямаме клинични данни за епилептични припадъци, при 5 болни (22.7%) се регистрираха фокална или генерализирана пароксизмална активност в различна степен на изразеност (фиг. 3).

Таблица 6. Средна честота на α-вълните в ЕЕГ според стадия на цирозата (n = 22)

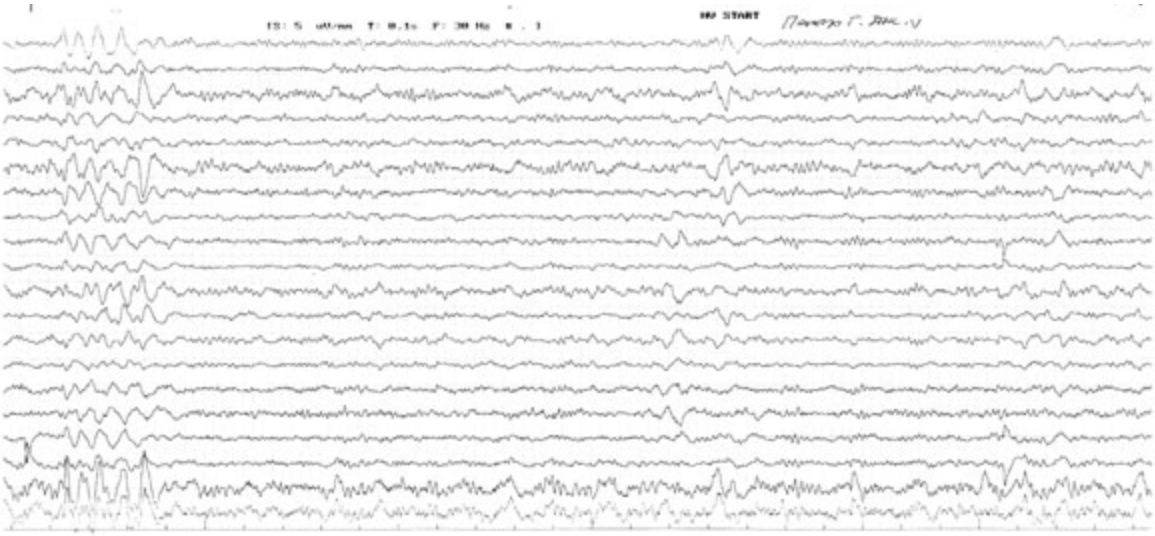
ЕЕГ промени / Тежест на цирозата	До 8 Hz	От 8 – 9 Hz	Над 9 Hz	Всичко
Стадий А	1 (14.3 %)	1 (14.3 %)	5 (71.4 %)	7
Стадий В	5 (55.6%)	3 (33.3 %)	1 (11.1 %)	9
Стадий С	5 (83.3%)	1 (16.7 %)	0	6
Всичко	11 (50.0 %)	5 (22.7 %)	6 (27.3 %)	22

Давността на цирозата не показва корелация с ЕЕГ находката. Изразени дифузни промени се наблюдават както при пациенти с продължителност на заболяването по-вече от една година (55.6%), така и при пациенти с по-кратка продължителност – до 1/2 години (28.6%) и от 1/2 до 1 година (33.3%).

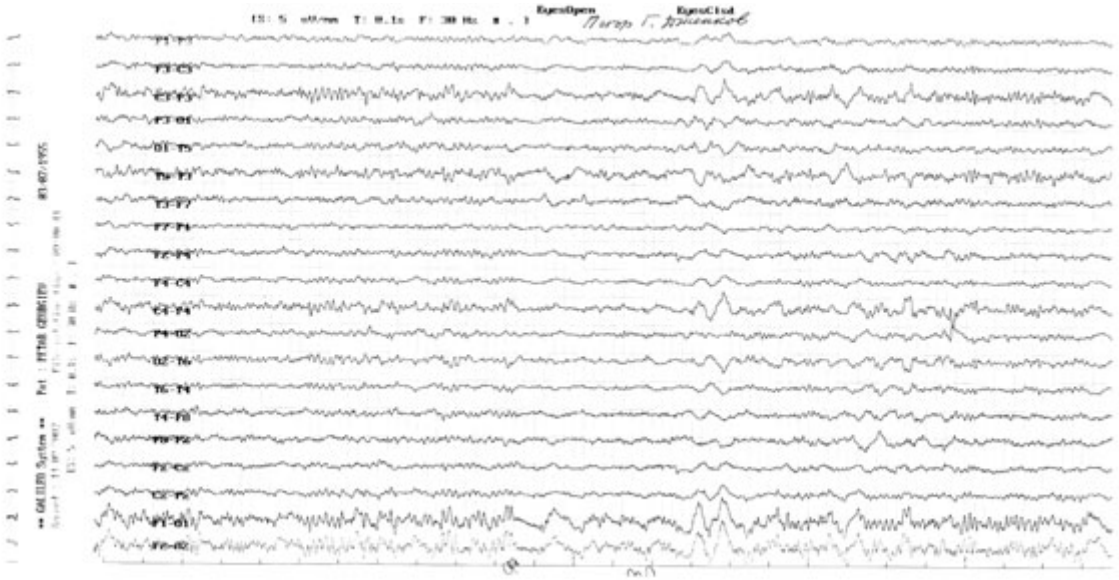
Таблица 7. ЕЕГ находка според възрастта (n = 22)

ЕЕГ промени / Възраст	Нормална находка	Леки дифузни промени	Изразени дифузни промени	Всичко
До 50 год.	2 (50 %)	-	2 (50 %)	4
От 51 до 60 год.	2 (22.2 %)	4 (44.5 %)	3 (33.3 %)	9
От 61 до 70 год.	4 (50 %)	-	4 (50 %)	8
Над 71 год.	1 (100 %)	-	-	1
Всичко	9	4	9	22

Съпоставката на средната честота на алфа-вълните е оценката на когнитивните функции по скалата MMSE



Фиг 1а



Фиг. 1б

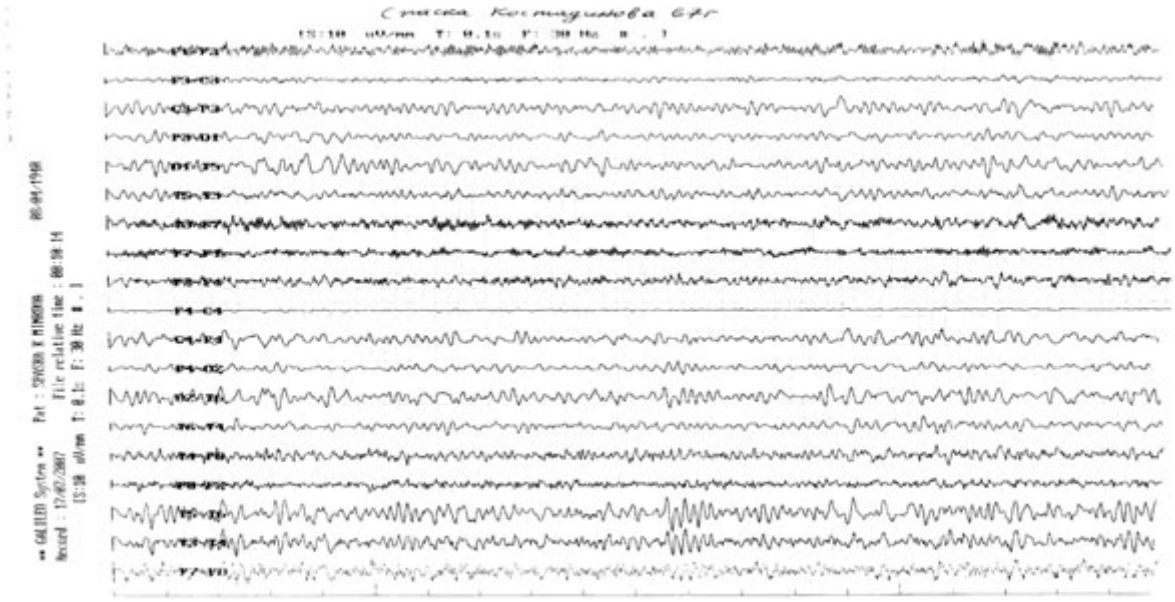
Фиг. 1. П. Г. Д. на 52 г., ст. С
ЕЕГ с изразени дифузни промени, по-изразени в ляво с периодичен тип активност от трифазни остри вълни

показва наличие на забавяне на основното трасе и при случаите с нормални стойности на когнитивните функции по MMSE (33.2%), макар и по-рядко в сравнение със случаите с гранични стойности и лек когнитивен дефицит (респ. 66.7% и 50%).

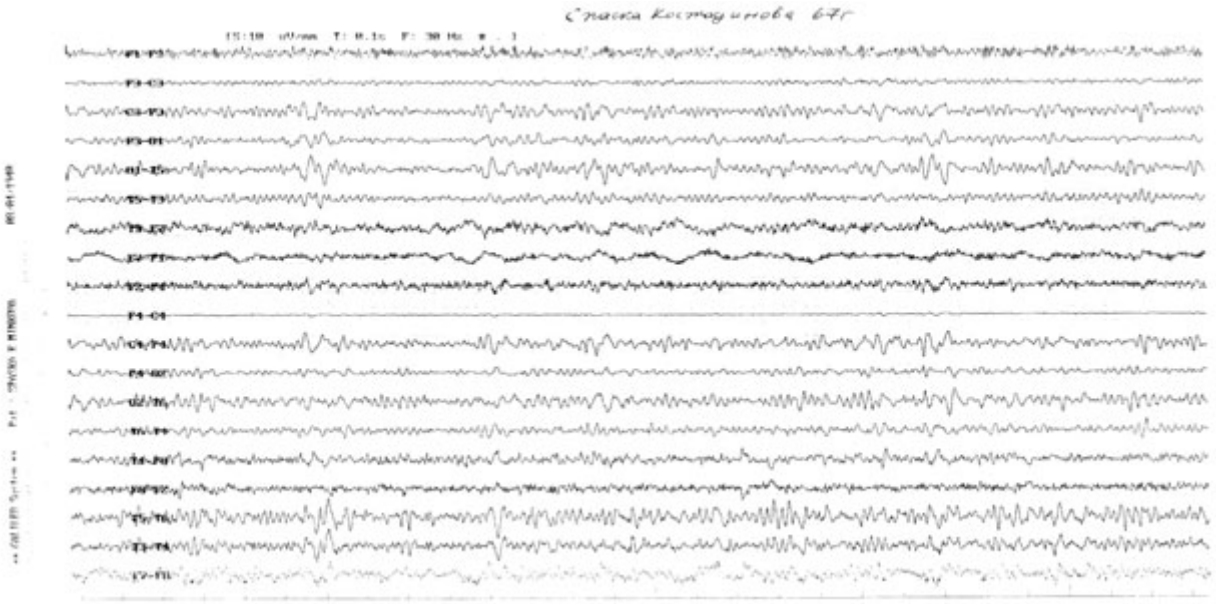
ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати потвърждават литературните данни за разнообразна, но леко изразена неврологична симптоматика от страна на ЦНС при хронична чернодробна недостатъчност у болни с цироза на черния дроб (15). Сравнително големият брой болни (13), при които се установяват различни неврологични симптоми и синдроми с такъв произход, би могъл да се обясни освен с чернодробната енцефалопатия и с патогенетичната роля на хроничния етилизъм. При седем болни (31.8%) злоупотребата с алкохол обуславя развитието на чернодробна цироза. Хроничният етилизъм би могъл да доведе до развитието на редица усложнения от страна на ЦНС, които са следствие на директното токсично действие на алкохола и неговите разградни продукти върху нея, както и на редица недоимъчни фактори. Такива усложнения са енцефалопатията на Вернике, малкомозъчната атрофия, алкохолната деменция, миелопатия и др. Те всъщност могат да се суперпонират като олигосимптомни или фрустни форми върху проявите на хроничната чернодробна енцефалопатия, обусловени от чернодробната цироза. Наличието на хроничен етилизъм при седем пациенти и на захарен диабет при други трима обяснява възникването на алкохолна и диабетна полиневропатия при общо 9 болни.

При нито един болен не наблюдавахме феномена на непрекъсната мускулна контракция – т.нар. астериксис, който е много характерен за хроничната чернодробна енцефалопатия (9). За разлика от другите метаболитни енцефалопатии, клиничната картина на хроничната чернодробна енцефалопатия може да включва редица екстрапирамидни симптоми до оформянето на един



Фиг 2а



Фиг. 2б

Фиг. 2. С. К. М. на 67 г., ст. С
ЕЕГ с изразени дифузни промени, с периодичен тип активност от трифазни остри вълни с центро-темпоралните райони

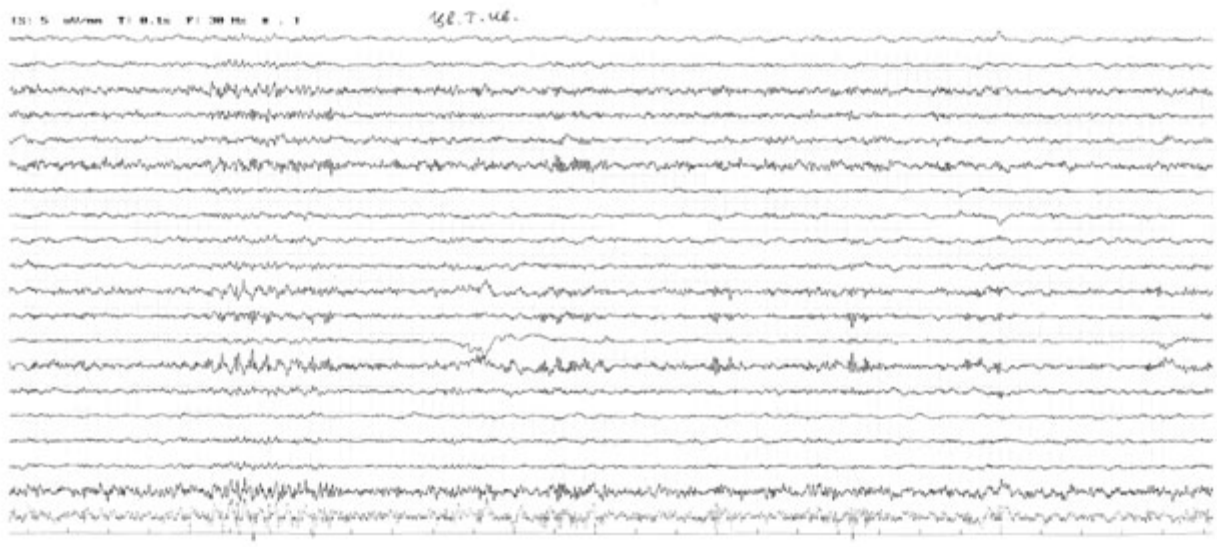
паркинсоподобен синдром (14). В нашия клиничен контингент наблюдавахме само при една болна брадикинезия, съчетана с умерено изразена деменция. Тя беше в стадий С на цирозата. Проведеното КТ изследване на главния мозък при нея не разкри коровa атрофия, данни за мултиинфарктна енцефалопатия или друга причина за деменция. В ДД-отношение остава възможността да се изключи в бъдеще болестта на Алцхаймер.

Наблюдаваната дисоциация между сравнително леките неврологични прояви от страна на ЦНС от една страна и напредналия стадий на цирозата (С) от друга, при 5 от 6-те болни в стадий С, би могла да се обясни с правилно провежданите начин на живот и хранене, както и на адекватното лечение при тези болни. Това се потвърждава и от факта, че при нито един пациент в стадий В или С не се регистрираха количествени нарушения в съзнанието (сомнолентност, сопор или кома). Нямаше болни, които да са дезориентирани за време, място и собствена личност.

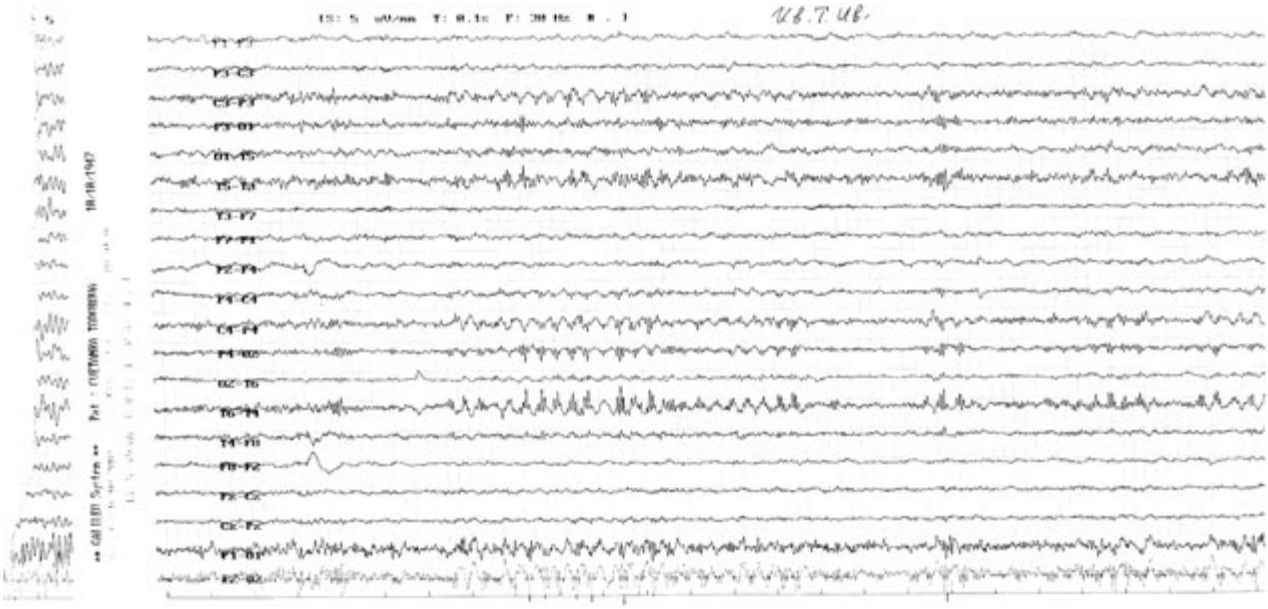
Типични оплаквания при нашите пациенти бяха чувството за умора, отпадналост и безсъние.

При провеждането на невропсихологично изследване по MMSE скалата се установява отклонение от нормата при 13 болни (59%), като най-често се касае за гранични стойности до лек когнитивен дефицит. Отчита се определена тенденция за нарастване на когнитивните разстройства с напредване на чернодробната недостатъчност, което се подчертава и от други автори (9). В случая не може да се изключи допълнително ролята на хроничната алкохолна интоксикация при лицата с хроничен етилизъм. Само пациентката с деменция се оплакваше от нарушение в паметта за разлика от останалите 21 пациенти.

Резултатите от ЕЕГ изследвания потвърждават



Фиг 3а



Фиг. 3б

Фиг. 3. Ц. И. Т. на 59 г. ст. В
ЕЕГ с пароксизмална активност от чести краткотрайни, билатерално синхронизирани разряди от полиспайк-вълна комплекси, с амплитуден максимум в централните райони.

наблюденията в литературата (2,6,13), че ЕЕГ при хронична чернодробна енцефалопатия демонстрира широк спектър от промени. При това тези промени не са редки и се регистрират при над половината от нашите случаи, което е в съгласие с литературните данни (4). Като методика, отразяваща функционалното състояние на мозъка, ЕЕГ показва промени, тясно свързани със степента на чернодробната дисфункция (3,12). Дифузните промени, забавянето на средната честота на алфа-вълните, както и наличието на периодичен тип активност в ЕЕГ се срещат по-често в късните стадии на цирозата. Прилаганите в литература скали за визуален количествен анализ (4,12) позволяват по-точна оценка на степента на дифузните промени и дават възможност за разкриване на начални, субклинични признаци на въвличане на ЦНС в болестния процес. Въпреки че през последните години се препоръчват количествени методи на анализ като спектрален анализ и др. (2,13) според редица автори (11,17) класическата оценка чрез рутинен зрителен анализ на ЕЕГ е достатъчно надеждна като метод за определяне на дифузните промени в ЕЕГ.

Сравнителната оценка на ЕЕГ с невропсихологичното изследване по MMSE скалата доказва, че ЕЕГ е по-чувствителен метод за установяване на ранни субклинични дисфункции на ЦНС при хронична чернодробна недостатъчност.

Трифазни остри вълни, описвани като един от специфичните патерни за дисметаболитни енцефалопатии (5,6,11) наблюдавахме сравнително рядко (под 10% от случаите), което се обяснява с факта, че повечето болни са в стадий на компенсация и при нито един от тях не се наблюдаваха количествени нарушения в съзнанието.

Наличието на фокално забавяне в ЕЕГ, на пароксизмална активност (фокална или генерализирана) от една страна може да се свърже с чернодробната енцефалопатия, а от друга – да е резултат на усложнения на хроничния етилизъм (хронична интоксикация, прекарани ЧМТ), захарен диабет (с добавъчна съдова патология) и др.

Тежестта на ЕЕГ промените отговаря на стадия на чернодробната цироза (по Child) и на психометричния скор, което е в съответствие с литературните данни (2). Трябва да се подчертае, че и при част от случаите в стадий А при липса на неврологична симптоматика и при нормален или граничен скор по MMSE, се установяват дифузни промени със забавяне на средната алфа-честота. Това показва, че ЕЕГ като един неинвазивен и нескъп метод за оценка на мозъчните дисфункции при чернодробна цироза е с възможности за ранно разкриване на субклиничните прояви на начална чернодробна енцефалопатия и проследяване на развитието на болестния процес, както и на ефекта от проведеното лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атанасова П, Кръстев Н, Масалджиева Р, Бахчеванов К, Михайлова А, Музикаджиева Г, Паунова Х, Костадинова М, Георгиев Д. Минимална чернодробна енцефолопатия при пациенти с чернодробна цироза. Българска неврология, 7, 2007, 80-84.
2. Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Del Piccolo F, Orsato E, Gatta A, Guerit JM. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: Comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. Clinical Neurolphysiology, 117, 2006, 2243-2251.
3. Bickford RG, Butt HR. Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. J Clin Invest, 34, 1955, 790-791.
4. Conn HO. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy. In: Conn H, Bircher CH (eds) Hepatic encephalopathy. Bloomington : Medi – Ed Press, 1994, 13-26.
5. Fish BJ. Fish & Spehlmann's EEG Primer: Basic Principles of Digital and Analog EEG, 3rd Edition ed, Elsevier, Amsterdam, 1999.
6. Fisch BJ, Klass DW. The diagnostic specificity of triphasic waves. Electroencephalogr Clin Neurophisiol, 70, 1988, 1-8.
7. Gitlin N, Lewis D, Hinklev L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy ambulant non – shunted patients with cirrhosis. J Hepatol, 3, 1986, 75-82.
8. Haussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. Hepatology, 43, 2006, 1187-1190.
9. Jones, E.A., Weissenborn, K. Neurology and the liver. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 63, 1997, 279-293
10. Mullen KD, Dasarathy S. Hepatic encephalopathy. In: Sorrell M, Maddrey W (eds) Schiff's diseases of the liver, 8th edition. Philadelphia Lippincott – Raven, 1999, 545-581.
11. Niedermeyer E. Metabolic central nervous system disorders. In: Niedermeyer E, Da Silva FL (eds). Electroencephalography – basic principles, clinical applications, and related fields. Baltimore MA USA, Williams & Wilkins 1999a, 416-431.
12. Parsons-Simith BG, Summerskill WHJ, Dawson AM, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. Lancet, 2, 1957, 867-871.
13. Reeves RR, Struve FA, Burke RS. Quantitative EEG analysis before and after liver transplantation. Clinical EEG and Neuroscience, 37, 2006, 34-40
14. Ropper A, Brown R. The acquired metabolic disorders of the nervous system. In: H, Brown RH (eds) Adams and Victor's principles of neurology. McGraw – Hill, Medical Publishing Division New York, 2005, 959-982.
15. Schulz JB. Metabolische und toxische Enzephalopathien. In: In: Brandt Th, Dichgans J, Diener H-Ch (Hrsg) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen 4. Auflage. Verlag W. Kohlhammer, 2003, 310-327
16. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic and therapeutic significance. Ann Intern Med, 58, 1963, 1-24.
17. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Kunkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. Electroencephalogr Clin Neurophisiol, 75, 1990, 289-295.

Оригинални статии

ЕДИНИЧНИ И МНОГОКРАТНИ А-ВЪЛНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ

А. Св. Александров[1], Н. Мурадян[2], М. Даскалов[2], Б. Ишпекова[2]
[1]Институт по биофизика, Българска Академия на Науките, София
[2]Клиника по неврология, УМБАЛ "Царица Йоанна", София

SUMMARY

SINGLE AND MULTIPLE A-WAVES IN PATIENTS WITH DIABETIC NEUROPATHY

A. Alexandrov, N. Muradyan , M. Daskalov , B. Ishpekova

Diabetic neuropathy is a nerve disorder caused by diabetes. A-waves are late responses of the muscle following the M-wave on electrical stimulation of a motor nerve. The aim of this study is recording and investigation of single and multiple A-waves in patients with diabetic neuropathy. The investigation was carried out on 66 patients with diabetic polyneuropathy: 16 women with age range of 17 to 72 years (mean age 55.8±12.4) and 38 men with age range of 33 to 79 years (mean age 66.7±10.2). All studies were performed at the University Hospital "Tzaritza Joanna", Department of Neurology, Sofia, Bulgaria. A-waves were obtained during conventional F wave investigation. Sixteen supramaximal electrical stimulations with square wave pulses 0.2 ms in duration and a frequency below 1Hz were applied via a bipolar surface electrode. The A-waves were recorded with concentric needle electrode (diameter of 0.45 mm) at amplification of 200 mV/div from mm. frontalis, orbicularis oris, orbicularis oculi, and surface electrode from mm. abductor digiti minimi, abductor pollicis brevis, extensor digitorum brevis, abductor hallucis. Single A-waves were observed only in 44 (66.7%) patients and multiple A-waves in 20 (24.2%) patients. Only in 6 (9.1%) patients with diabetic neuropathy were observed single and multiple A-waves. In patients with diabetic neuropathy A-waves were observed in the absence of F-waves. A-waves were present in patients depending on insulin or independently of insulin. In some patients with evidence of diabetic neuropathy A-waves were not observed. Although the mechanism of A-waves is completely unclear and its clinical importance hasn't been revealed fully, it can be stated that A-waves have to be heeded in routine examinations and specified in EMG reports.

KEY WORDS: A wave, multiple A-waves, diabetic neuropathy, EMG.

РЕЗЮМЕ

Диабетната невропатия е едно от най-честите усложнения на захарния диабет. А-вълни са наблюдавани при рутинно клинично изследване на F вълната. А-вълните се различават от F вълната с по-ниска амплитуда, константна форма и по-къса латенция на потенциала. Амплитудата на А вълната не зависи от интензитета на стимулния импулс.

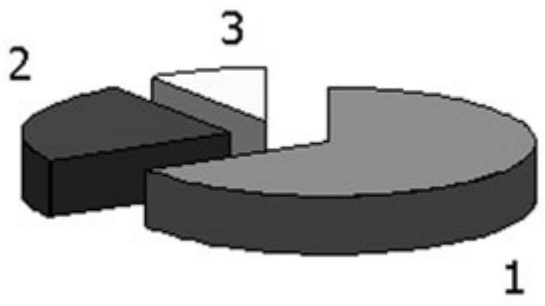
Проучването е проведено при 66 болни с диабетна поли-

невропатия, от които 28 жени на възраст от 17 до 72 г. (средна възраст 55.8±12.4) и 38 мъже на възраст от 33 до 79 г. (средна възраст 66.7±10.2). А-вълните са наблюдавани при клинично изследване на F вълната с 16 супрамаксимални стимули с честота от 1 Hz. Електростимулатара подава правоъгълен импулс с продължителност 0.2 ms на биполярния повърхностен електрод фиксиран върху нерва. А-вълните бяха записани с концентрични игленови електроди (диаметър 0.45mm и усилване 200 mV/div) от mm. frontalis, orbicularis oris, orbicularis oculi, и с повърхностни електроди от mm. abductor digiti minimi, abductor pollicis brevis, extensor digitorum brevis, abductor hallucis. Всички изследвания са извършени с помощта на електромиограф PHASIS II в Клиника по неврология, УМБАЛ "Царица Йоанна", София. От изследваните болни в 44 (66.7%) се наблюдават само единични А-вълни, в (20) 24.2% многократни и само в 6 (9.1%) единични и многократни (при два различни мускула на един и същи пациент). Броя на А-вълните не зависи от типа и давността на захарния диабет. Единични и многократни А-вълни се наблюдават както при ранно засегнати, така и при дълго засегнати пациенти от диабет. Появата на А-вълни вероятно засиси от това колко бързо и в каква степен диабетната полиневропатия е нанесла своите поражения. Интересен факт е,че А-вълни не се наблюдават при всички докозани пациенти с диабетна полиневропатия. Търсенето на точния физиологичен механизъм ще даде отговор на много от неясните неща около появата на А-вълни при диабетната полиневропатия.

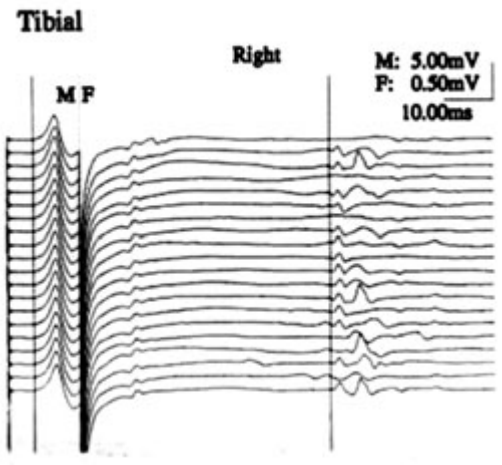
КЛЮЧОВИ ДУМИ: А вълни, многократни А вълни, диабетна невропатия, ЕМГ.

ВЪВЕДЕНИЕ

Диабетната невропатия (ДН) заема първо място по честота преди алкохолната полиневропатия в развитите страни според различните епидемиологични проучвания. Честотата на ДН се увеличава с продължителността на захарния диабет (10, 11, 12). Приблизително 2/3 от пациентите със захарен диабет имат клинични или субклинични данни за невропатия. Тя може да се развие при всички типове захарен диабет. Разграничават се симетрични и асиметрични форми на ДН. Дисталната симетрична сетивно-моторна полиневропатия е най-честата форма на ДН, и вероятно съставлява 75% от всички пациенти. По-редки форми на ДН са асиметричните (фокални форми, например лезията на III, VI или VII черепно мозъчни нерви). Дисталната симетрична полиневропатия се развива бавно и постепенно. Среща се при възрастни и деца. В повечето случаи тя съчетава разстройство във функциите на сетивните, моторните и автономните влакна. В началните стадии се засягат краката, а ръцете се ангажират по-късно и в по-редки случаи. От субективните оплаквания преобладават следните симптоми: изтръпване, мравучкане, парене, крампи, слабост – проявени най-напред в дисталните участъци на краката (13).



Фигура 1. Процентно разпределение на единични и многократни А-вълни при изследваните диабетично болни: (1) 44 (66.7 %) имат само единични А-вълни, (2) 20 (24.2 %) многократни А-вълни и (3) 6 (9.1 %) единични и многократни (при два различни мускула на един и същи пациент).

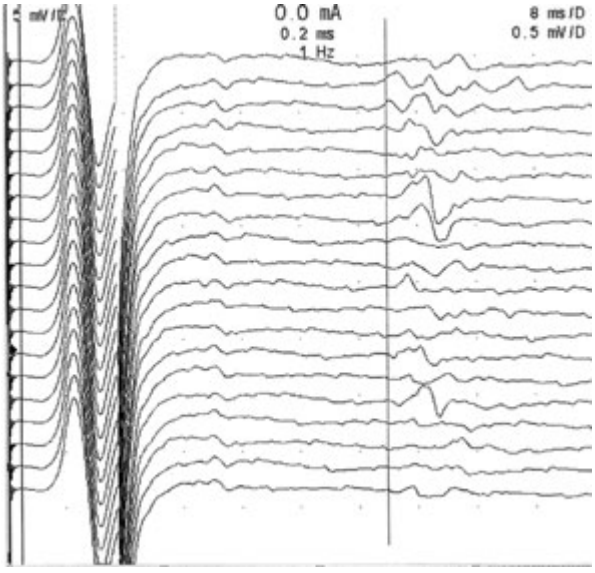


Фигура 2. Единична А-вълна от n.tibialis при пациент с диабетна полиневропатия.

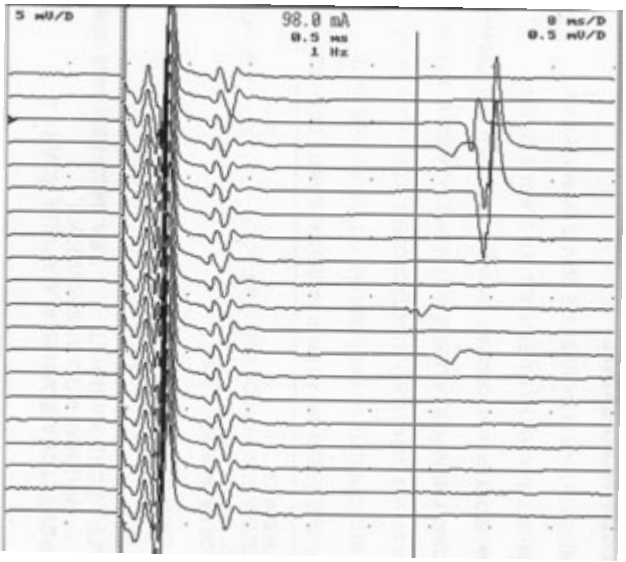
Чрез иглена електромиография при ДН се доказват денервационни промени в засегнатите мускули. Фибрилации и положителни остри вълни се наблюдават често в дисталните мускули при отсъствие на изразена слабост и уморяемост у пациентите (1, 2, 3).

При електрофизиологично изследване на провеждането на периферните моторни нерви могат да се наблюдават различни видове предизвикани отговори с латентности по-удължени от латентността на предизвиканя сумарен мускулен акционен потенциал (СМАП). Тези отговори могат да бъдат разграничени според промяната на техните параметри (латентност, амплитуда и честота на поява), мястото на стимулация по периферния нерв, интензитета на стимулния импулс и поведението им при стимулация с двойка импулси.

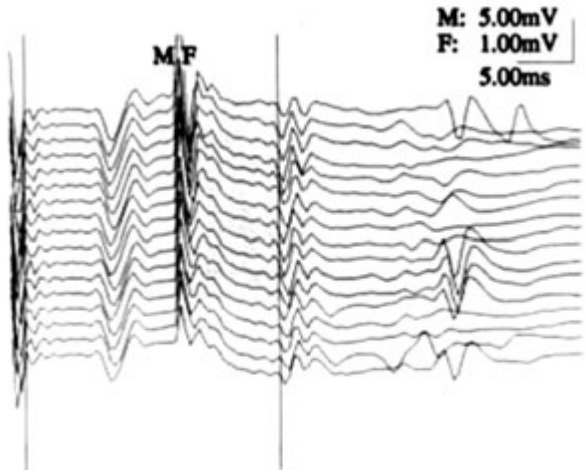
Първият вид А-вълни са описани от Fullerton et al., (7) като аксон рефлекс и се характеризира с константна



Фигура 3. Единична А-вълна от n.tibialis при пациент с диабетна полиневропатия, който е на лечение с инсулин от 12 год.



Фигура 4. Единична А-вълна от n.peroneus при пациент с диабетна полиневропатия.



Фигура 5. Единична А-вълна от n.medianus при пациент с диабетна полиневропатия.

форма на потенциала, но появата му зависи от интензитета на стимула. В понятието А-вълни (AAEM, Glossary of Terms, 2001) се включват и абнормални късни отговори, които не са аксон рефлекси и са наблюдавани при рутинно изследване на F-вълната при отвеждане с повърхностни електроди. Tomasulo (14) описва междинен отговор между моторния М-отговор и F-вълна и я нарича късна периферна вълна, а Bischoff et al., (6) наблюдават този отговор и след F-вълна. А-вълните се различават от F-вълната с по-ниската си амплитуда, по-къса латенция и константна форма. Амплитудата на А-вълната не зависи от интензитета на стимулния импулс (от праг до супрамаксимален интензитет).

Целта на проучването е запис и изследване на единични и многократни А-вълни при пациенти с диабетна полиневропатия.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Проучването е проведено при 66 болни с диабетна полиневропатия, от които 28 жени на възраст от 17 до 72 год. (средна възраст 55.8±12.4 год.) и 38 мъже на възраст от 33 до 79 год. (средна възраст 61.1±12.9 год.). Давност на захарния диабет: до 5 години – 22 болни; от 5 до 10 години – 18 болни; от 10 до 20 години – 20 болни и над 20 години – 6 болни.

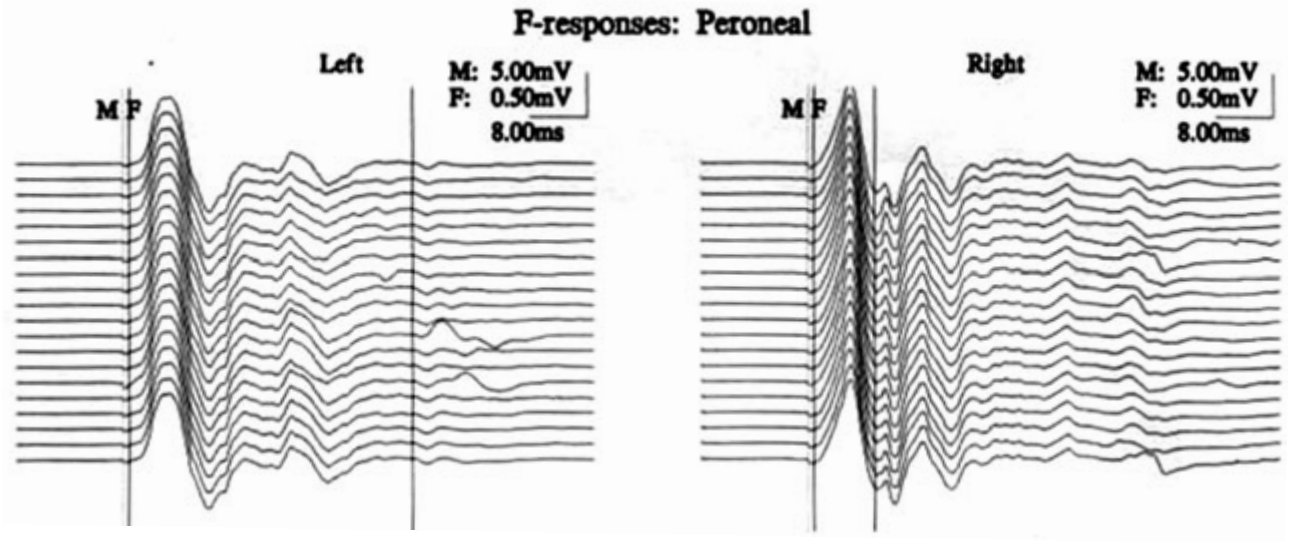
Всички изследвания са извършени с помощта на електромиограф PHASIS II в Клиника по неврология, УМБЛ "Царица Йоанна", София.

Всяко изследване е проведено при кожна температура над 30 ^{0}C, при стайна температура между 23 ^{0}C и 26 ^{0}C.

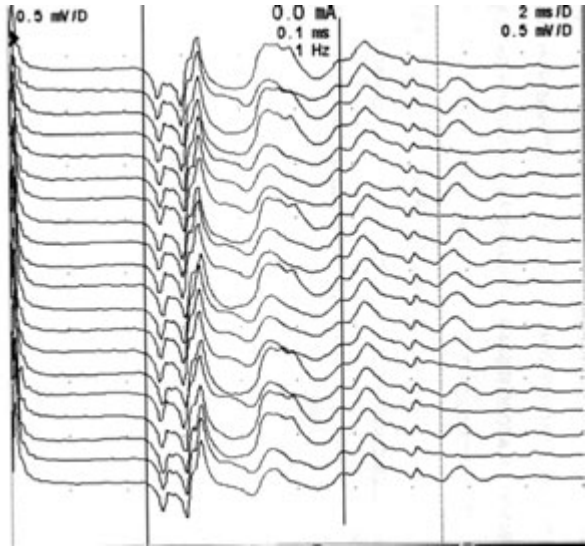
А-вълните са наблюдавани при рутинно клинично изследване на F-вълната с 16 супрамаксимални стимули с честота по-ниска от 1 Hz. Електростимулатора подава правоъгълен импулс с продължителност 0.2 ms на биполярния повърхностен електрод фиксиран върху нерва. Сумарните мускулни акционни потенциали бяха записвани с концентрични игленови електроди (frontalis and orbicularis oris muscles, диаметър 0.45 mm) и усилване 200 mV/div и повърхностни електроди (abductor digiti minimi, abductor pollicis brevis, extensor digitorum brevis, abductor hallucis muscles).

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

На Фигура 1 е представено процентното разпределение при изследваните диабетично болни. Установява се, че в 44 (66.7 %) от пациентите има само единични А-



Фигура 6. Многократни А-вълни от n. peroneus при пациент с диабетна полиневропатия.



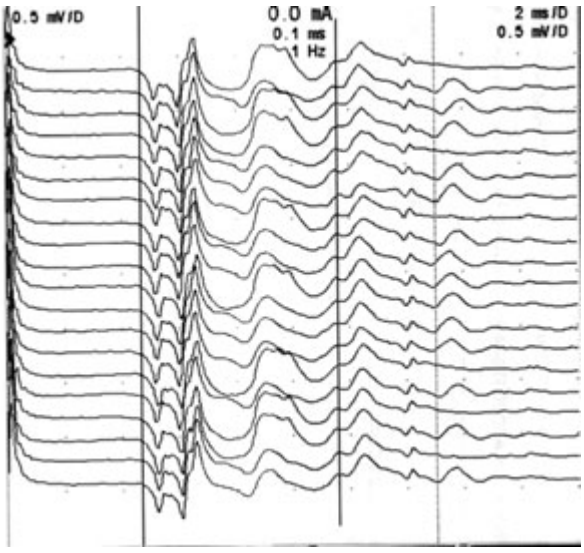
Фигура 7. Многократни А-вълни от n. facialis при пациент с диабетна полиневропатия.

вълни, в 20 (24.2 %) многократни А-вълни и само в 6 (9.1 %) единични и многократни (при два различни мускула на един и същи пациент).

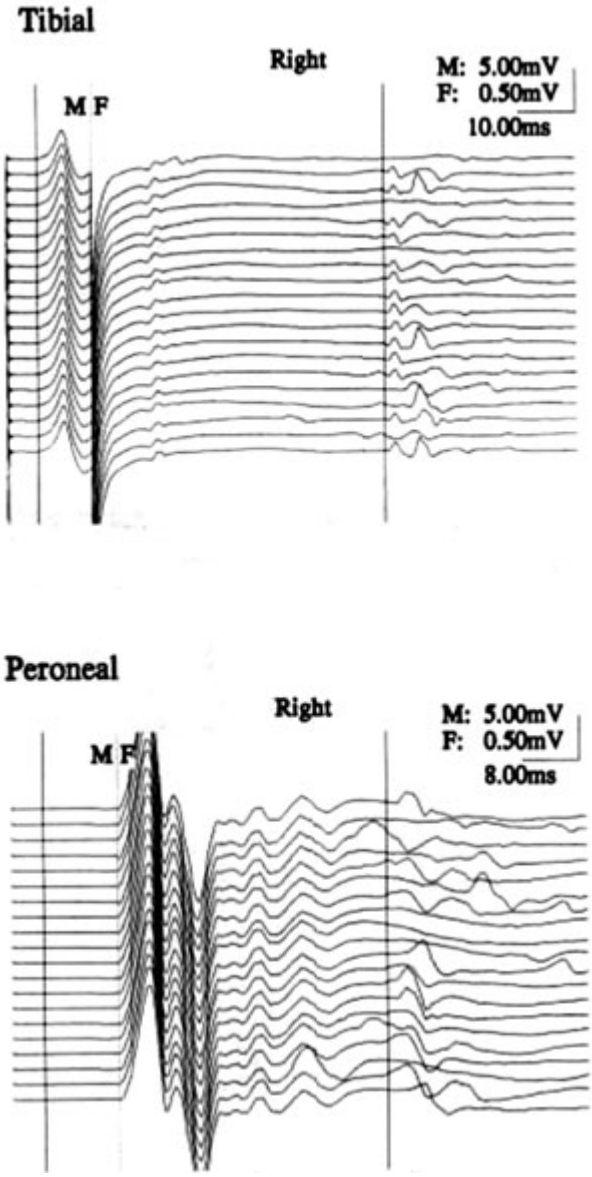
На Фигури 2 и 3 са показани единични А-вълни от n.tibialis при двама пациенти от които втория е на лечение с инсулин от 12 години (Фигура 3). Единични А-вълни от n.peroneus (Фигура 4) и n.medianus (Фигура 5) са получени при диабетно болни, които са с не-инсулинозависим диабет.

На Фигури 6 и 7 са показани многократни А-вълни при изследваните от нас пациенти от n.peroneus и n.facialis, които са с не-инсулинозависим диабет. На Фигура 8 многократните А-вълни от n.facialis при пациент с диабетна полиневропатия, който е на лечение с инсулин. На Фигура 9 при пациента с диабетна полиневропатия имаме единична А-вълна от n. tibialis и многократни А-вълни получени от n. peroneus. Всичките тези записи са получени в присъствие и на F вълни. В литературата има данни (5, 8, 9), където се посочва, че са отведени многократни А-вълни при пациенти със захарен диабет.

При нашите пациенти с диабетна полиневропатия



Фигура 8. Многократни А-вълни от n. facialis при пациент с диабетна полиневропатия на лечение с инсулин.



Фигура 9. Единична А-вълна от n.tibialis и многократни А-вълни от n. peroneus при пациент с диабетна полиневропатия.

наблюдавахме А-вълни и при липса на F вълни. Въпреки доказаната диабетна полиневропатия при някои от тях не отведохме А-вълни при подробно електромиографско изследване.

Единични и многократни А-вълни се наблюдават при пациенти с диабетна полиневропатия, както с по-малка, така и с по-голяма давност на захарния диабет. В голяма част от нашите пациенти със захарен диабет се наблюдават единични А-вълни (с давност до 5 години имаме при 13 (19.7 %), между 6 и 10 години – 12 (18.2%), между 11 и 20 години – 13 (19.7%) и над 20 години при 3 (4.5%) пациента).

При пациентите с единични А-вълни намираме корелационна зависимост между възрастта и давността на захарния диабет. Корелационната зависимост с давност до 5 години е r = 0.37, между 6 и 10 години е r = - 0.54, между 11 и 20 години r = 0.47, над 20 години r = 0.79. При коефициенти r = 0.37 и r = 0.47 се обсъжда умерена, при r = - 0.54 имаме значителна и при r = 0.79 голяма корелационна зависимост. В групата между 6 и 10 години коефициента на корелация се придружава от отрицате-

лен знак, т.е. имаме обратна връзка.

При пациентите с многократни А-вълни намираме корелационна зависимост между възрастта и давността на захарния диабет в групата между 5 и 10 години, където r = 0.41 и говорим за умерена корелационна зависимост. Поради това, че другите групи са със малък брой пациенти не сме търсили корелационна зависимост между възрастта и давността на захарния диабет.

Появата на А-вълните вероятно зависи от това колко бързо и в каква степен се е развила диабетната невропатия. А-вълни не се наблюдават при всички пациенти с доказана диабетна невропатия. Броя на А-вълните не зависи от типа на захарния диабет: инсулинозависим или не-инсулинозависим и от неговата давност. Разкриването на точния физиологичен механизъм ще даде отговор на неизяснените неща около появата на А-вълни при диабетната невропатия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвиненко, И. Диабетна невропатия у деца – I част. Епидемиология, клиника, патогенеза, патоморфология. Педиатрия 1998, 4, 14-18.
2. Литвиненко, И. Диабетна невропатия у деца – II част. Електромиографски промени, терапия. Педиатрия 1999, 1, 6-9.
3. Узунов, Н., Узунова М. Електромиография на полиневропатиите. В Полиневрити и полиневропатии, под редакцията на С. Божинов, София, Медицина и физкултура, 1984, 54-67.
4. AAEM Nomenclature Committee. AAEM Glossary of Terms in Electrodiagnostic Medicine. Second Edition. Muscle Nerve Suppl. 2001, 10, S1-S50.
5. Andersen H, Stalberg E, Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. Muscle Nerve. 1997,10, 1296-1302.
6. Bischoff C, Stalberg E, Falck B, Puksa L. Significance of A-waves recorded in routine motor nerve conduction studies. Electroencephalog Clin Neurophysiol 1996, 101: 528-533.
7. Fullerton PM, Gilliatt RW. Axon reflexes in human motor nerve fibers. J Neuro Neurosurg Psychiat 1965, 28:1-11.
8. Hirano F, Tanaka H, Okamoto K, Makino Y, Inaba M, Nomura Y, Fukawa E, Miura T, Tani T, Makino I. Natural course of diabetic peripheral neuropathy in spontaneous-onset diabetic Chinese hamsters. Diabetes Res Clin Pract. 1995, 28(3):151-159.
9. Kiers L, Clouston P, Zuniga G, Cros D. Quantitative studies of F responses in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994, 93(4):255-64.
10. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabete Metab. 1977, 3(2):97-107.
11. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabete Metab. 1977, 3(3):173-182.
12. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part). Diabete Metab. 1977, 3(4):245-256.
13. Said G. Diabetic neuropathyt – a review. Nature Clinical Practice Neurology, 2007, 3(6), 331-340.
14. Tomasulo RA. Aberrant conduction in human peripheral nerve: phaptic transmission? Neurology 1982, 32: 712-719.

Адрес за кореспонденция:
Александър Александров, н.с. I ст., к.б.н.
Институт по биофизика
Българска Академия на Науките
Ул. Акад Г. Бончев, бл- 21, София 1113
Tel. +359 2 979 3791
E mail: alex@bio.bas.bg или asalexandrov@abv.bg

Address for correspondence:
Alexander S. Alexandrov, Ph.D.
Institute of Biophysics
Bulgarian Academy of Sciences
Acad. G. Bonchev Str, Bldg. 21
Sofia 1113, Bulgaria
Phone: +359 2 979 3791
E mail: alex@bio.bas.bg или asalexandrov@abv.bg

Оригинални статии

КОНГЕНИТАЛЕН МИАСТЕНЕН СИНДРОМ ТИП IA (ФАМИЛНА ИНФАНТИЛНА МИАСТЕНИЯ) ПРИ БЪЛГАРСКИТЕ РОМИ

В. Гергелчева[1],10, И. Литвиненко[2], С. Чернинкова[1], В. Божинова[1], В. Михайлова[1], Б. Ишпекова[1], Л. Ангелова[3], И. Иванов[4], П. Димова[1], А. Оскар[1], А. Йорданова[5], Б. Емар[6], А. Енгел[7], Х. Локмюлер[8], Л. Калайджиева[9], И. Търнев[1,10]

[1]Катедра по неврология,

[2]Катедра по педиатрия, Медицински Университет - София;

[3]Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински Университет – Варна,

[4]Катедра по педиатрия, Медицински Университет - Пловдив;

[5]Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ "Майчин дом",

[6]Институт по миология "Бабински", Париж;

[7]Катедра по неврология, Майо клиника, Рочестерски университет, САЩ;

[8]Фридрих Бауер Института, Мюнхен, Германия;

[9]Лаборатория по молекулярна генетика, Западно-Австралийски институт за медицински изследвания, Университет на Западна Австралия, Пърт, Австралия;

[10]Фондация "Здравни проблеми на малцинствата", София

SUMMARY

CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME TYPE IA (FAMILIAL INFANTILE MYASTHENIA) IN BULGARIAN ROMA

V. Guergueltcheva, I. Litvinenko, S. Cherninkova, V. Bojinova, V. Mihaylova, B. Ishpekova, L. Angelova, I. Ivanov, P. Dimova, A. Oscar, A. Jordanova, B. Eymard, A. Engel, H. Lochmuller, L. Kalaydjieva, I. Tournev

A hundred and eight patients with congenital myasthenic syndrome type Ia were investigated from 49 non-related families (56 men and 52 women). The mean age of investigation of the patients is 11.5 years (age range 0-67 years). Ptosis and ophthalmoparesis are the most constant features of the disease regardless of the age of the patients. Ophthalmoparesis without diplopia is encountered in 108 patients and ptosis – in 106 patients. Fatigable weakness of the bulbar muscles is established in 87 patients and of the proximal limb muscles – in 81 patients. All patients show fluctuating weakness during the day and on exertion. Most of the patients report no progression of the disease. EMG study shows a decremental response at repetitive stimulation. The patients demonstrate a positive response to anticholinesterase treatment. The homozygous ε1267delG mutation was identified in all patients.

KEY WORDS: Congenital myasthenic syndrome, Roma, autosomal recessive inheritance

РЕЗЮМЕ

Изследвани са 108 пациенти с Конгенитален миастенен синдром тип ÀÀ от 49 несвързани фамилии (56 мъже и 52 жени). Средната възраст на изследваните лица е 11.5 години /0-67 години/. Птозата и външната офталмопареза са най-постоянните симптоми при заболяването, независимо от възрастта на пациентите. Външна офталмопареза без диплопия се установява при 108 пациенти, а птоза – при 106 пациенти. Булбарна мускулна уморяемост се установява при 87 пациенти, а проксимална мускулна слабост – при 81 пациенти. При всички пациенти е налице динамика през деня и при физически усилия. Повечето пациенти не съобщават за прогресия в протичането на заболяването. Електромиографски при всички се установява нарушение в невро-мускулното предаване от миастенен тип. Наблюдава се добро терапевтично повлияване от антихолинестеразни медикаменти. При всички засегнати се установява мутацията ε1267delG в хомозиготно състояние.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Конгенитален миастенен синдром, роми, автозомнорецесивно унаследяване.

УВОД

Конгенитalният миастенен синдром тип Ia (КМС) или фамилната инфантилна миастения /по Класификацията на конгенитalните миастенни синдроми на Европейския невромускулен център, 1998/ е автозомно-рецесивно заболяване, идентифицирано за първи път от Greer и Schotland (8). По-късно други автори (3, 6, 7, 15, 16) публикуват клиничните си наблюдения върху синдрома. Проведените in vitro електрофизиологични и морфологични изследвания при пациенти с КМС показват, че най-вероятно е налице пресинаптичен дефект на ацетилхолиновата синтеза или мобилизация (12).

Christodoulou K. и сътр. (2) събират голяма група от пациенти с КМС от различни държави и провеждат молекулярно-генетично изследване за скаченост. Те картират гена, отговорен за КМС, в теломерния район на 17р хромозома. Middleton L. и сътр. (10) откриват, че всички пациенти с КМС имат мутации в ε субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Установява се, че 4 от 12 изследвани фамилии, които са с цигански произход от Гърция и Турция, имат обща мутация ε1267delG в хомозиготно състояние, нарушаваща рамката на четене. Идентифицирани са различни мутации в гена, отговарен за ε субединицата, водещи до автозомно-рецесивни конгенитални миастенни синдроми (5, 10, 11, 14). Abicht A. и сътр. (1) провеждат молекулярно-генетично изследване на 13 пациенти с КМС от 11 несвързани цигански фамилии от различни югоизточно-европейски държави (Унгария, Сърбия, Македония, Турция и Косово). Авторите откриват при всички пациенти хомозиготна делеция на G нуклеотида в 1 екзон на гена, отговорен за ? субединицата (ε1267delG). Генотипният анализ показва, че всички изследвани цигански фамилии с КМС най-вероятно произхождат от общ прародител.

В България Търнев и сътр. (1997) първи откриват циганска фамилия с КМС в гр. Ракитово.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 108 пациенти от 49 несвързани фамилии (56 мъже и 52 жени), принадлежащи към различни ромски групи (фиг. 1). Средната възраст на изследваните лица е 11.5 години /0-67 години/.

Дизайнът на изследване включва: пълно неврологично изследване; биохимично изследване – ПКК, мускулни ензими; електромиографско изследване – електроневрография, игленa електромиография, репетативна стимулация с различни честоти; ЕКГ и ЕхоКГ; КАТ на медиас-

тинум; молекулярно-генетично изследване - използван е SSCP и DNA секвенционен анализ за идентифициране на мутацията.

РЕЗУЛТАТИ

Бременността и раждането при всички засегнати индивиди са нормални. При всички пациенти са налице анамнестични данни, подадени от родителите, за симптоми, установени непосредствено след раждането или в ранно детство. Спадане на клепачите и затруднени очни движения, слаб плач, затруднено сукане и гълтане се съобщават в различна степен при всички пациенти и са по-изразени в ранно детство. Всички пациенти прохождат навреме, но дават анамнестични данни за уморяемост при ходене и в часовете по физическо възпитание в училищна възраст. При всички е налице подчертана динамика на оплакванията, като те се засилват през втората половина на деня и при физически усилия. През първата година от живота клиничната симптоматика е най-тежка и съществува най-висок риск за живота на пациентите. 25% от тях боледуват често от респираторни инфекции, а 5 пациенти прекарват респираторен дисстрес синдром. В хода на израстването и особено в зряла възраст се наблюдава постепенно стабилизиране на състоянието, някои от оплакванията намаляват, а други дори изчезват. Някои повъзрастни пациенти дори работят тежка физическа работа и имат минимални оплаквания, при това без да провеждат антихолинестеразно лечение. При три пациентки на възраст 7, 21 и 41 г. заболяването протича по-тежко от останалите пациенти като при тях е затруднена походката поради силно изразената мускулна уморяемост.

От изследването на неврологичния статус се установява, че птозата и външната офталмопареза са най-постоянните симптоми при заболяването, независимо от възрастта на пациентите. Външна офталмопареза без диплопия се установява 108 пациенти, а птоза – при 106 пациенти. Булбарна мускулна уморяемост с прояви на дисфагия, дисфония и лека дизартрия се установява при 87 пациенти, а проксимална мускулна слабост – при 81 пациенти. При три пациентки с по-тежко проявен миастенен синдром, проксималната мускулна уморяемост е съчетана и с мускулна атрофия, която най-вероятно е вторична. При тези пациентки походката е силно затруднена по миопатен тип. При всички пациенти е налице динамика през деня и при физически усилия.

Нито един пациент не съобщава за прогресия в протичането на заболяването. Булбарните симптоми и проксималната мускулна слабост са с тенденция да намаляват, а при някои пациенти и да изчезват в по-късна възраст. 85 % от пациентите с КМС във възрастовия диапазон 0-10 г. демонстрират булбарна мускулна уморяемост, за разлика от пациентите във възрастовите диапазони 11-20 г. и 21-67 г., където процентите са респективно 70 % и 34 %. Проксималната мускулна уморяемост също се наблюдава в най-висок процент (89 %) във възрастовия диапазон 0-10 г. и намалява в другите два възрастови диапазони - респективно до 77 % и 45%. Респираторен дисстрес синдром е наблюдаван при пет деца в първата година от живота. Нито един от пациентите в по-късна възраст няма дихателни нарушения. Не се установяват значими различия както между двата пола, така и между фамилните и спорадичните случаи. В същото време обаче се установяват интер- и интрафамилни фенотипни вариации в протичането на заболяването.

Биохимичните изследвания вкл. и стойностите на креатинфосфокиназата са в норма при всички пациенти. Електромиографското изследване на лицев мускул (m.nasalis) при всички установява нарушение в невромускулното предаване от миастенен тип. Не се установяват двойни М-отговори при единична стимулация на нерва. ЕКГ и ЕхоКГ, осъществени при 19 пациенти, са в норма. Проведените КАТ на медиастинума при 10 пациенти и КАТ на главен мозък при 5 не установяват патология. При всички пациенти се установява добро терапевтично повлияване от антихолинестеразни медикаменти. То е по-отчетливо в ранната детска възраст. В най-голяма степен се повлиява булбарната и проксималната мускулна уморяемост, в по-малка степен – птозата. Най-резистентна на антихолинестеразната терапия се оказва офталмопарезата.

Родителите на всички пациенти са здрави и не показват миастенна симптоматика. Неврологичният статус на всички родители е без отклонения. При две родителски двойки е проведено и електромиографско изследване и не е установена миастенна реакция. Кръвнородствени бракове се установяват при 7 фамилии с КМС тип Iа. Родословният анализ на фамилиите с КМС показва автозомно-рецесивен тип на унаследяване.

От всички болни с КМС и техните здрави роднини е взета кръв и е екстрахирана ДНК. Молекулярно-генетичното изследване е осъществено в Рочестерския университет, САЩ, Института по миология "Бабински", Париж, Франция, Фридрих Бауер Института, Мюнхен, Германия и Националната генетична лаборатория на УСБАЛАГ "Майчин дом". При всички засегнати, фамилни и спорадични случаи, се установява мутацията ε1267delG в хомозиготно, а при техните родители – в хетерозиготно състояние.

Заболяването е идентифицирано в 18 от 28 области на страната, сред всички ромски групи в България, въпреки че по-голямата част от пациентите принадлежат на голямата група на йерлиите.

ОБСЪЖДАНЕ

Конгениталните миастенни синдроми са клинично и генетично хетерогенна група от неавтоимунни заболявания, засягащи невромускулното предаване с честота по-малко от 1/500 000 (9,10). Използването на съвременните възможности на електронно-микроскопските и in vitro електрофизиологични изследвания в последните години позволи да се навлезе в дълбочина в патогенетичните механизми на конгениталните миастенни синдроми. Различават се пресинаптични, синаптични и постсинаптични КМС. Досега са идентифицирани само два пресинаптични КМС: а/ с дефект в ресинтезата или пакетирането на ацетилхолина (фамилна инфантилна миастения) и б/ с разреждане на синаптичните везикули и намалено квантово отделяне. Фамилната инфантилна миастения се дължи на мутации в гена за ε-субединицата в 17p13 хромозома. Синаптичните КМС са свързани с ацетилхолин-естеразен дефицит на моторната плочка и се дължат на мутации в COLQ гена в 3p24.2 хромозома Постсинаптичните КМС се обуславят главно от кинетични нарушения или дефицит на ацетилхолиновите рецептори. Кинетичните нарушения понижават или повишават отговора към ацетилхолина и причиняват различни бавно- и бързо-канални КМС. Те са генетично и физиологично хетерогенни и се дължат на мутации в гените, отговорни за отделните субединици на ацетилхолиновия рецептор: ген за α-субединицата – 2q24-q32 хромозома; ген за β-субединицата – 17p11-p12 хромозома; ген за ε-субединицата – 17p13 хромозома. Известни са

над 60 различни мутации в трите гена. Бавно-каналните мутации удължават епизодите на отваряне на канала, и са локализирани в М1 и М2 домените на α-, β- и ε- субединиците на ацетилхолиновия рецептор. Тези мутации се унаследяват автозомно-доминантно и причиняват загуба на функция. Бързо-каналните мутации скъсяват епизодите на отваряне на канала и възникват на мястото на свързване на ε- субединицата.

Генът, отговорен за ε-субединицата на ацетилхолиновия рецептор, е основен фокус за мутации, обуславящи автозомно-рецесивни пресинаптични и постсинаптични КМС. Описани са над 30 различни мутации в гена за ε-субединицата. Част от тези мутации водят до фамилната инфантилна миастения (КМС тип Ia). Две такива мутации, засягащи дългата интрацитоплазматична примка, са идентифицирани при три турски фамилии (IVS10 +2T → G) и при една италианска фамилия (εt411P). Други мутации при КМС са: ε723DLC в М1 екстрацелуларния домен, открита при йорданска фамилия, ε760ins8 в М2 трансмембранния домен и Т51Р в екстрацелуларния домен, установени при турски фамилии.

Middleton L. и сътр. (10) откриват мутацията ε1267delG при 4 цигански фамилии от Гърция и Турция. Croxen и сътр. (1998) (4) идентифицират същата мутация при 5 несвързани пациенти от различни географски райони като Пакистан, Индия, Египет и Гърция. Те обсъждат функционалния ефект на мутацията, локализирана в М3-М4 цитоплазматичната примка и откриват, че загубата на М4 трансмембранния домен може да има малък ефект върху йонните канали. Този факт илюстрира механизъм на молекулярна еволюция като комбинирането на мутация със запазването на интрон генерира нов функционален полипептид. Abicht A. и сътр. (1) също идентифицират ε1267delG при 13 пациенти с КМС от 11 несвързани цигански фамилии от различни югоизточно-европейски държави. Авторите установяват тази мутация при 31% от фамилиите с КМС тип àa (при 50% от фамилиите с не-немски и при нито една фамилия с немски етничен произход).

Мутацията ε1267delG засяга район в ε-субединицата, предразположен към мутации. Делецията граничи с интрон 11 и екзон 12 и води до нарушение на рамката на четене след 422 кодон, последвано от стоп-кодон. По този начин ε1267delG разрушава цитоплазматичната верига и четвъртия трансмембранен домен (М4) на ε-субединицата. Възможно е също да води и до дефектен сплайсинг. Функционалните последствия от мутацията са: непълно организиране на рецепторните субединици, редуцирана експресия на рецепторите, съдържащи мутантните ε-субединици или разпадане на нестабилните рецептори (1).

Клиничният фенотип на българските цигански фамилии с ε1267delG мутация не се различава от този при описаните досега фамилии с тази мутация: начало непосредствено след раждането, птоза и външна офталмоплегия, патологична булбарна и проксимална мускулна уморяемост с денонощна динамика и засилваща се при физически усилия. Миастенната симптоматика е най-тежко проявена в първите години след раждането. Със съзряването настъпва стабилизиране в състоянието на болните, а в по-късна възраст някои от симптомите (булбална и проксимална мускулна уморяемост) изчезват. Външната офталмоплегия е най-постоянния симптом при това заболяване. При нито един от пациентите не се установи засягане на цервикалните, скапуларните и екстензорните мускули на пръстите, типично за бавно-каналните КМС (9). Установяват се интер- и интра-фамилни вариации в протичането на КМС, които най-вероятно са свързани с други генетични фактори или фактори на средата. Не се установяват значими различия във фенотипа на фамилните и спорадичните случаи с КМС тип Ia, както и различия, свързани с пола. Разграничаването на КМС от миастения гравис има практическо значение, тъй като при КМС не влизат в съображение тимектомията и кортикостероидната терапия.

Прави впечатление, че заболяването е широко разпространено сред българските роми и засяга и двете основни ромски групи в България – групата на йерлиите и Влашката група роми. Проведено е мащабно генетично епидемиологично изследване на КМС тип Ia. Изследвани са над 800 здрави индивиди от десет различни ендогамни ромски групи за носителство на генетичния дефект. Честотата на носителството в отделните групи варира от 0 % до 7.94 %. Тези резултати изтъкват важността на определянето на социо-антропологическата ха-



Фиг. 1. Пациенти с КМС тип Ia

рактеристика на ромската група при осъществяване на селективни генетични скринингови програми.

КМС тип ăа със същата генетична мутация ε1267delG е открит и при цигански фамилии от различни югоизточни европейски (Гърция, Турция, България, Македония, Сърбия, Косово и Унгария), и западно-европейски държави (Германия, Франция, Испания), както и сред фамилии от Пакистан, Индия и Египет. Проведеният хаплотипен анализ показва, че мутацията има общ прародител и е възникнала преди около 900-1000 години (32-40 поколения) по време на формирането на прото-циганската популация (13). Днес тя е разпространена, както сред различни ромски групи в цяла Европа, така и сред различни общности в Индия и Пакистан, различаващи се по религия, език и каста. Това е най-силното доказателство за индийския произход на ромите и че давността на мутацията предшества тяхната миграция от Северо-Западна Индия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abicht A., Stucka R., Karcagi V., Herczegfalvi A., Horvath R., Mortier W., Schara U., Ramaekers V., Jost W., Brunner J., Janssen G., Seidel U., Schlotter B., Muller-Felber W., Pongratz D., Rudel R., Lockmuller H. A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. Neurology, 1999, 53(7), 1564-9.
2. Christodoulou K, Tsingis M, Deymeer F, Serdaroglu P, Ozdemir C, Al-Shehab A, Bairactaris C, Mavromatis I, Mylonas I, Evoli A, Kyriallis K, Middleton LT. Mapping of the familial infantile myasthenia (congenital myasthenic syndrome type Ia) gene to chromosome 17p with evidence of genetic homogeneity. Hum Mol Genet. 1997, 6(4), 635-40.
3. Conomy JP, Levinsohn M, Fanaroff A. Familial infantile myasthenia gravis: a cause of sudden death in young children. J Pediatr. 1975, 87(3), 428-30.
4. Croxen R, Beeson D, Newland C, Betty M, Vincent A, Newsom-Davis J. A single nucleotide deletion in the epsilon subunit of the acetylcholine receptor (AChR) in five congenital myasthenic syndrome patients with AChR deficiency. Ann N Y Acad Sci. 1998, 841, 195-8.
5. Engel E., Ohno K., Milone M., Wang H., Nakano S., Bouzat C., Pruitt J., Hutchinson D., Brengman J., Bren N., Sieb J., Sine S. New mutations in acetylcholine receptor subunit genes reveal heterogeneity in the slow-channel congenital myasthenic syndrome. Human Molecular Genetics, 1996, 5, 1217-1227.
6. Fenichel GM. Clinical syndromes of myasthenia in infancy and childhood. A review. Arch Neurol. 1978, 35(2), 97-103.
7. Gieron MA, Korthals JK. Familial infantile myasthenia gravis. Report of three cases with follow-up until adult life. Arch Neurol. 1985, 42(2), 143-4.
8. Greer M., Schotland M. Myasthenia gravis in the newborn. Pediatrics, 1960, 26, 101-8.
9. Middleton L. T.,Report of the 34th ENMC International Workshop – Congenital Myasthenia Syndromes. Neuromusc. Disord., 1996, 6, 133-136.
10. Middleton L., Pantzaris M., Zamba E., Kyriallis K., Cristodoulou K. Inherited myasthenic syndromes. Acta Myologica, 1998, vol. II, 47-53.
11. Milone M, Ohno K, Fukudome T, Shen XM, Brengman J, Griggs RC, Engel AG. Congenital myasthenic syndrome caused by novel loss-of-function mutations in the human AChR epsilon subunit gene. Ann N Y Acad Sci. 1998, 841, 184-8.
12. Mora M, Lambert EH, Engel AG. Synaptic vesicle abnormality in familial infantile myasthenia. Neurology. 1987, 37(2), 206-14.
11. Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R, Guergueltcheva V, Schmidt C, Abicht A, Lochmuller H, Tordai A, Kalmar L, Nagy M, Karcagi V, Jeanpierre M, Herczegfalvi A, Beeson D, Venkataraman V, Warwick Carter K, Reeve J, de Pablo R, Kucinskas V, Kalaydjieva L. Mutation history of the roma/gypsies. Am J Hum Genet. 2004, 75(4), 596-609.
12. Ohno K., Anlar B., Engel A. Congenital myasthenic syndrome caused by a mutation in the Ets-binding of the promoter region of the acetylcholine receptor epsilon subunit gene. Neuromuscul.Disord., 1999, 9(3), 131-5.
13. Robertson WC, Chun RW, Kornguth SE. Familial infantile myasthenia. Arch Neurol. 1980, 37(2), 117-9.
14. Seybold ME, Lindstrom JM. Myasthenia gravis in infancy. Neurology. 1981, 31(4), 476-80.

Оригинални статии

ЧЕСТОТА НА ε4 АЛЕЛ НА АПОЛИПОПРОТЕИН Е ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР

Л. Трайков[1], Ш. Мехрабиан[1], А. Йорданова[2], М. Райчева[1], М. Петрова[1], Я. Желев[1], И. Йорданова[2], И. Кременски[2]

[1]Клиника по Неврология, МБАЛ "Александровска", Медицински Университет, София

[2]Лаборатория по Молекулярна Патология, Медицински Университет, София

SUMMARY

APOLIPOPROTEIN E α4 ALLELE FREQUENCY IN BULGARIAN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE.

L. Traykov, S. Mehrabian, A. Jordanova, M. Raycheva, M. Petrova, Y. Jelev, I. Jordanova, I. Kremensky

Department of Neurology, "Alexandrovska" Hospital Medical University, Sofia, Bulgaria

Laboratory of Molecular Pathology, Medical University, Sofia, Bulgaria

Mutations in three genes that increase the production of amyloid-beta (Aβ) peptides—amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 (PSEN1), and presenilin-1 (PSEN2)—have been genetically linked to early-onset (<65 years old) familial Alzheimer's disease (EOAD), which accounts for less than 5% of AD cases. Apolipoprotein E (ApoE)- ε4 has been genetically linked to late-onset (>65 years old) familial (LOAD) and sporadic AD, which account for more than 95% of AD cases, and it has a gene-dose effect on the risk and age at onset of the disease. The ApoE ε4 allele was shown to be a risk factor for AD, while the possible role of the epsilon2 allele in AD is controversial.

The objective of this study was to compare the ApoE ε4 allele frequency in patients with AD (EOAD, LOAD) and NC.

Study patients were selected among subjects who sought consultation at the University Hospital "Alexandrovska" in Sofia, because of memory problems or other symptoms of cognitive deterioration. We investigated 68 patients with LOAD, 63 with EOAD and 43 normal controls (NC). ApoE phenotyping was performed in all subjects by an agarose isoelectric focusing immunoblot method.

The ε4 allele frequency showed significant differences between LOAD and NC (χ^2 =8.9; p<0.002). The ε4 frequency in the EOAD group did not differ significantly from that in NC. Patients containing at least one ε2 allele were more frequent among the LOAD (30.2%) than among NC (9.3 %) and EOAD (14.3%) groups. The ε2 allele frequency showed significant decrease in LOAD (χ^2=7.41; p<0.006), and EOAD (χ^2=5.11; p<0.02) groups in comparison with NC.

In conclusion, we have confirmed that the ApoE ε4 allele occurs frequently in late-onset AD, while we have found no similar association in patients with EOAD. The patients could with at least one ApoE ε4 allele could be at risk of developing AD by an ε4 -dependent pathway. The findings should contribute to the assessment of dementia risk profile in the elderly. The significant decrease of ε2 allele frequency in the AD group supports the hypothesis of a possible protective role of ε2 allele in AD.

KEY WORDS: LOAD, EOAD, Apolipoprotein E.

РЕЗЮМЕ

Мутациите в три гена, които увеличават продукцията на βA4 протеин, Amyloid Precursor Protein (APP) Presenilin 1 (PSEN1) и Presenilin 2 (PSEN2) са асоциирани с фамилна болест на Алцхаймер (БА) с ранно начало (<65 г.). Тези мутации са причина за около 5% от всички случаи на БА. Фамилните и спорадичните форми на БА с късно начало (>65 г.), около 95% от случаите, са генетично свързани с наличието на ε4 алел на Аполипопротеин Е (АпоЕ). АпоЕ-ε4 алелът има дозов ефект върху риска от развитие на БА и възрастта на началото на заболяването, докато изследванията за ролята на АпоЕ ε2 алела показват противоречиви резултати.

Целта на проучването е изследване на честотата на алелите на АпоЕ при пациенти с БА (с ранно и с късно начало) и при здрави възрастни лица без когнитивни нарушения в България.

Изследваните болни са подбрани сред лицата консултирани в болница „Александровска" (София, България) по повод паметови проблеми или други симптоми на когнитивно нарушение. Изследвани са 68 пациенти с БА с късно начало, 63 с БА с ранно начало и 43 клинично здрави лица. АпоЕ фенотипът е определян чрез метода на изоелектрофокализация върху кръвна плазма.

Проучването на честотата на ε4 алела показва значима разлика между БА с късно начало и здравите контроли (χ^2=8.9; p<0.002). Честотата на ε4 алела в групата с БА с ранно начало не се различава значимо от тази в групата със здрави контроли. Лицата, носители на поне един ε4 алел, се срещат значително по-често сред болните страдащи от БА с късно начало (30.2 %), отколкото сред болните с БА с ранно начало (14.3%) и здравите лица (9.3 %). Честотата на ε2 алела е значително по-ниска в групата на БА с късно начало (χ^2=7.41; p<0.006) и БА с ранно начало (χ^2=5.11; p<0.02) в сравнение със здравите контроли.

В заключение, ние потвърждаваме, че ε4 алела на АпоЕ се среща значително по-често при БА с късно начало, докато такава зависимост не се наблюдава при БА с ранно начало. При пациенти носители на поне един ε4 алел се повишава значимо риска от развитието на БА. Тези резултати биха могли да допринесат за оценката на профила на риска за поява на деменция при възрастни лица. Сигнификантното снижение на ε2 алела в групите на БА с късно и ранно начало подкрепя хипотезата за протективната му роля при развитие на БА.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: БА с ранно начало, БА с късно начало,Аполипопротеин Е.

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Алцхаймер (БА) е прогресиращо невродегенеративно заболяване с комплексна етиология. Генетични фактори и фактори от околната среда играят важна роля за експресията на фенотипа. БА е основна причина за деменция и може да се прояви като фамилна и спорадична форма (14).

От 1991 година резултатите от генетичните проучвания са довели до идентифициране на мутации и полиморфизми, които могат да причинят БА или да увеличат риска от развитие на заболяването (31). Мутации в три гена: ген за синтеза на Amyloid Precursor Protein (APP, Goate, et al., 1991), Presenilin 1 (PSEN1, Sherrington, et al., 1995) и Presenilin 2 (PSEN2, Levy – Lahad, et al., 1995a) за момента са асоциирани с БА с ранно начало. Тези мутации са причина за 30-50% от автозомно-доминантните случаи и около 5% от всички случаи с БА.

При пациенти с БА с късно начало не са открити мутации в APP, PSEN1 и PSEN2 гените. Широкомащабен геномен анализ в големи семейства с БА с късно начало открива данни за скаченост с хромозомен участък 19q13.2 (18). По същото време невробиохимични изследвания показват, че в плаките на пациенти с БА има високи концентрации на Аполипопротеин Е (АпоЕ), кодиран от АпоЕ гена (17). В гръбначно-мозъчната течност АпоЕ се свързва с висок афинитет към имобилизиран β-амилоид (29). Тези два вида изследвания показват, че АпоЕ е функционален кандидат-ген за БА, който се картира в 19q13-района. В кодиращата област на този ген са открити два генетични полиморфизма в аминокиселинни позиции 112 (Cys) и 158 (Arg). Те водят до три основни белтъчни изоформи. АпоЕ-ε3 ($Cys_{112}Arg_{158}$) е най-честата изоформа, с алелна честота 75% в Кавказката популация. Другите два чести алела са АпоЕ-ε2 ($Cys_{112}Cys_{158}$) и АпоЕ-ε4 ($Arg_{112}Arg_{158}$) с честоти съответно 10% и 15%. Генетична асоциация е открита между АпоЕ-ε4 алела и фамилни и спорадични случаи с БА с късно начало (23, 32). Няколко независими проучвания показват, че АпоЕ-ε4 алела има дозов ефект върху риска от развитие на БА, докато АпоЕ-ε2 алела има протективен ефект (7, 8, 30). Наличието на АпоЕ е4 има директна връзка и с нарушения в холинергичната медиация в темпоралния дял (20), с по-тежки атрофични промени в хипокампа и енториалния кортекс и по-тежки нарушения на епизодичната памет.

Мултицентрово проучване, проведено през 1997г., показва че при хетерозиготните носители от Кавказката раса на един АпоЕ-ε4 алел има три пъти по-висок риск, а при хомозиготните носители от същата раса – 8 пъти по-висок риск за развитие на БА (6). АпоЕ-ε4 алел е асоцииран с по-ранната възраст на началото на заболяването. Наличието на всеки алел предизвиква намаление на възрастта на дебюта с около 5 години. Тази връзка на АпоЕ полиморфизмите с БА е значима само в кавказката популация. При чернокожите такава зависимост не е установена (12).

Все още липсват данни за асоциацията на ε4 алела с БА сред популация от български пациенти, въпреки множеството проведени проучвания в различни европейски страни.

Целта на проучването е изследване на честотата на фенотиповете и алелите на АпоЕ при пациенти с БА (с ранно и с късно начало) и при здрави възрастни лица без когнитивни нарушения в България.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Проучването е проведено в болница „Александровска" (София, България) при 68 дементно болни страдащи от БА с късно начало, 63 болни с БА с ранно начало и при 43 клинично здрави лица.

Диагнозата е поставяна въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография (СТ) и/или магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка. Диагностичната процедура е описана подробно в предишни наши проучвания (1, 2).

Болните страдащи от БА са диагностицирани на базата на DSM-IV (3) критериите за "Деменция от Алцхаймеров тип" и NINCDS/ADRDA (16) критериите за вероятна болест на Алцхаймер.

Данните за честотата на АпоЕ алелите в двете групи болни са сравнявани с тези на контролна група съставена от клинично здрави лица, които отговарят по пол,

възраст и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично или психиатрично заболяване и невропсихологичното изследване не показва нарушение на когнитивните им функции.

АпоЕ фенотипът е определян чрез метода на изоелектрофокализация върху кръвна плазма (4). За целта на проучването се приема, че фенотипът отразява генотипа. Определянето на фенотипа е извършвано на сляпо по отношение на клиничната диагноза и обратното.

Разликите между групите във възрастта и резултатите от MMS са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ). При наличие на значим ефект при ANOVA, разликите между групите са анализирани post-hoc две по две със Student-Newman-Keuls тест ($p<0.05$). Честотата на алелите е определяна чрез анализ на честотата на фенотиповете. Тяхното разпределение е оценявано чрез Pearsons $\chi 2$ тест и Fisher's exact тест при необходимост

РЕЗУЛТАТИ

Характеристиките на включените групи са представени на таблица 1.

Статистическият анализ показва значима разлика за

Таблица 1: Характеристики на включените групи

Характеристики	БА с късно начало (n=68)	БА с ранно начало (n=63)	Контроли (n=43)
Пол (Ж/М)	43/25	32/31	32/11
Възраст	74.50 (4.4)	61.18 (4.1)	64.32 (8.9)
MMS/30	18.27 (5.8)	19 (4.8)	29.12 (0.8)

БА = Болест на Алцхаймер;
MMS = Mini Mental State; Данните са средни аритметични (±SD).

MMS между болните и здравите контроли, но не между двете групи болни. По отношение на възрастта се отчита значима разлика между пациентите с БА с късно начало и останалите две групи.

Разпределението на фенотиповете и алелите на АпоЕ при болните и при здравите лица е представено на таблица 2.

Таблица 2: Честота на алелите и фенотиповете на АпоЕ

Характеристики	БА с късно начало (n=68)	БА с ранно начало (n=63)	Контроли (n=43)
Е2/Е2 n (%)	0	0	0
Е2/Е3 n (%)	3 (4.4)	4 (6.3)	8(18.6)
Е3/Е3 n (%)	30 (44.1)	47(74.6)	27 (62.8)
Е3/Е4 n (%)	29 (42.6)	10 (15.9)	6 (13.9)
Е4/Е2 n (%)	0	0	2 (4.7)
Е4/Е4 n (%)	6(8.8)	2(3.2)	0
Алели			
ε2 n (%)	3 (2.2)	4 (3.2)	10 (11.3)
ε3n (%)	92(67.7)	104 (82.5)	68(79.1)
ε4 n (%)	41(30.2)	18 (14.3)	8 (9.3)

БА = Болест на Алцхаймер;

Проучването на честотата на ε4 алела показва значима разлика между контролната група и групата на болните с БА с късно начало (χ^2=5.67; $p<0.01$), докато такава значимост не се наблюдава в групата на болните с БА с ранно начало и контролната група (χ^2 =0.002; $p<0.9$). Лицата, носители на поне един ε4 алел, се срещат значително по-често всред болните страдащи от БА с късно начало (51.5%), отколкото при болните с БА с ранно начало (19%) и сред здравите лица (18.6%). Фенотипът Е4/Е4 се среща по-често при болните с БА с късно начало (6 от 68 болни; 8.8%), отколкото при БА с ранно начало (2 от 63 болни; 3.2%) и при здравите лица (0 от 43).

Проучването на честотата на ε2 алела показва значима разлика между контролната група и групата на болните с БА с късно начало (χ^2=7.41; $p<0.006$), и между контролната група и групата на болните с БА с ранно начало (χ^2=5.11; $p<0.02$). Такава разлика не се наблюдава между пациентите с БА с ранно начало и тези с БА с късно начало (χ^2 =0.02; $p<0.63$). Лицата, носители на поне един ε2 алел, се срещат значително по-често сред здравите лица (23.3%), отколкото при болните страдащи от БА с късно начало (4.8%) и болните с БА с ранно начало (6.3%).

С цел изясняване на ролята на Апо Е- ε4 върху възрастта на началото на заболяването във всяка група проучваме средната възраст на дебюта на болестта при пациенти с поне един ε4- алел и пациенти без ε4- алел във всяка една от двете групи болни. При БА с късно начало средната възраст на пациентите без ε4- алел е 71.3 г., при болни с БА с късно начало с поне един ε4- алел е 72.5 г; при БА с ранно начало данните са съответно 59.3 г. и 58.1 г. Тези резултати не показват значима разлика в двете групи.

ОБСЪЖДАНЕ

Честотата на Апо ε4 е добре известен фактор за развитието на БА с късно начало (23, 32), докато за неговият ефект върху БА с ранно начало има противоречиви резултати. Някои автори при изследване на пациенти с БА с ранно начало показват сходна асоциация на АпоЕ ε4 както мази на пациенти с БА с късно начало (27, 21). Редица други проучвания показват (26, 15), че честотата АпоЕ ε4 в групата на болни с БА с ранно начало няма значима разлика със здравите контроли.

Резултатите от нашето проучване показват значително асоцииране на АпоЕ ε4 алела с БА с късно начало, в сравнение с БА с ранно начало и клинично здравите лица. Установената честота на АпоЕ алелите в групата болни с БА с късно начало (ε2 - 0.02; ε3 - 0.68; ε4 - 0.30), изчислена въз основа на честотата на фенотиповете, е много близка до мази съобщена от C. Harrington и съавт. (11) в популация от патоанатомично верифицирани случаи с БА (ε2 - 0.03; ε3- 0.64; ε4- 0.33) и ясно показва увеличен риск за появата на БА при носителите на ε4 алела.

В групата на здравите контроли, честотата на ε2, ε3 и Аε4 алелите е съответно 11.4%, 79.2% и 9.4%. Тези данни са много сходни с литературните данни за честотата на Апо Е алелите при кавказката раса (28).

Резултатите от това проучване показват, че лицата, носители на поне един ε2 алел, се срещат значително по-често сред здравите лица (11.3%), отколкото при болните страдащи от БА с късно начало (2.2%) и болните с БА с ранно начало (3.2%). Тези резултати съвпадат с повечето литературни данни (28, 23) за протективният ефект на ε2 алела при развитие на БА.

В последните години са открити нови полиморфизми в промоторния участък на АпоЕ гена, които са асоциирани с БА. Това показва, че независимо от наличните изоформи, експресията на АпоЕ гена сама по себе си има значение за развитието на БА. Точният механизъм, по който аполипопротеин Е влияе върху появата на заболяването, все още не е напълно уточнен, но въпреки това начални проучвания показват, че увеличената честота на АпоЕ ε4 алела в дадена популация от болни, би играла ролята на индикатор за вероятна дегенеративна етио-

логия. Биохимични изследвания демонстрират, че ApoE ε4 изоформата се свързва с бета-амилоид много по-бързо отколкото ApoE ε2 (29). Невробиохимични изследвания показват, че в мозъчните лезии на БА болните има високи концентрации на ApoE, кодиран от ApoE гена (17).

В заключение, ние потвърждаваме, че ApoE ε4 алелът се среща по-често при БА с късно начало. Това би могло да означава предразположение за появата на БА в тази група. Тези резултати биха могли да допринесат за оценката на профила на риска за поява на деменция при възрастни лица, показвайки, че при носителите на ε4 алела има по-голям риск от развитие на БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трайков, Л., Раукс, Н., Риго, А-С. Честота на ε4алелът на Аполипопротеин Е при пациенти с леки когнитивни нарушения. Българска Невропогия, 2006, 6, 2, 88-91.
2. Трайков, Л. Ранна диагностика при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Мозъчносъдови заболявания, 9, 2001, 9-12.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
4. Bailleul, S., Couderc, R., Landais, V., Lefevre, G., Raichvarg, D., Etienne, J. Direct phenotyping of human Apolipoprotein E in plasma: application to population frequency distribution in Paris (France). Hum Hered, 1993, 43, 159-165.
5. Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J.L., Berent, S., Foster, N.L. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. Arch Neurol, 2001, 58, 411-416.
6. Corbo, R.M., Scacchi, R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOEε4 a 'thrifty' alleleε4 Ann Hum Genet., 63, 1999, 4, 301-310.
7. Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Rimmler, J.B., Locke, P.A., Conneally, P.M., Schmader, K.E. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat Genet., 7, 1994, 2, 180-184.
8. Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science, 13, 1993 261, 921-923.
9. Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., Hyman, B., Kukull, W.A., Mayeux, R., Myers, R.H., Pericak-Vance, M.A., Risch, N., van Duijn, C.M. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA, 1997, 278, 1349-1356.
10. Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature, 349, 1991, 6311, 704-706.
11. Harrington, C.R., Louwagie, J., Rossau, E., Vanmechelen, R.H., Perry, E.K., Xuereb, J.H., Roth, M., Wischik, C.M. Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. Am J Pathol, 1994, 145, 1472-1484.
12. Kalaria, R.N., Ogeng'o, J.A., Patel, N.B., Sayi, J.G., Kitinya, J.N., Chande, H.M., Matuja, W.B., Mtui, E.P., Kimani, J.K., Premkumar, D.R., Koss, E., Gatere, S., Friedland, R.P. Evaluation of risk factors for Alzheimer's disease in elderly east Africans. Brain Res Bull., 44, 1997, 5, 573-577
13. Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D.M., Oshima, J., Pettingell, W.H., Yu, C.E., Jondro, P.D., Schmidt, S.D., Wang, K. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science, 269, 1995, 5226, 973-977.
14. Lleo, A., Blesa, R., Queralt, R.,Ezquerra, M., Molinuevo, J.L., Pena-Casanova, J., Rojo, A., Oliva, R. Frequency of Mutations in the Presenilin and Amyloid Precursor Protein Genes in Early-Onset Alzheimer Disease in Spain. Arch Neurol, 59, 2002, 1759-1763.
15. Locke, P.A., Conneally, P.M., Tanzi, R.E., Gusella, J.F., Haines, JLApolipoprotein E4 allele and Alzheimer disease: examination of allelic association and effect on age at onset in both early- and late-onset cases. Genet Epidemiol., 1, 1995;12, 83-92.
16. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984, 34, 939-944.
17. Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., Ikeda, K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Res, 541, 1991, 1, 163-166.
18. Pericak-Vance, M.A., Bebout, J.L., Gaskell, P.C., Yamaoka, L.H., Hung, W.Y., Alberts, M.J., Walker, A.P., Bartlett, R.J., Haynes, C.A., Welsh, KA. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. Am J Hum Genet., 48, 1991, 6, 1034-1050.
19. Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., Winblad, B. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol, 58, 2001, 1985-1992.
20. Poirier, J. Apolipoprotein E in the brain and its role in Alzheimer's disease.J Psychiatry Neurosci., 2, 1996, 21, 128-134.
21. Rademakers, R., Cruts, M., Van Broeckhoven, C. Genetics of early-onset Alzheimer dementia. ScientificWorld Journal., 2003, 3, 497-519.
22. Roses, A., Strittmatter, W., Saunders, A., Schmechel, D., Pericak-Vance, M. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: state of the field after two years. In: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease, eds. A. Roses, K. Weisgraber, Y. Christen. Berlin, Springer, 1996, 1-10.
23. Saunders, A.M., Roses, A.D. Apolipoprotein-E4 allele frequency, ischemic cerebrovascular disease, and Alzheimer's disease. Stroke, 24, 1993,1416.
24. Sherrington, R., Rogaev, E.I., Liang, Y., Rogaeva, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Foncin, J.F., Bruni, A.C., Montesi, M.P., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Nee, L., Chumakov, I., Pollen, D., Brookes, A., Sansosu, P., Polinsky, R.J., Wasco, W., Da Silva, H.A.R., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., Tanzi, R.E., Roses, A.D., Fraser, P.E., Rommens, J.M., St George-Hyslop, P. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature, 375, 1995, 6534, 754-760.
25. Small, B.J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., Backman, L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. Arch Neurol, 2000, 57, 839-844.
26. Sorbi, S., Nacmias, B., Forleo, P., Latorraca, S., Gobbini, I., Bracco, L., Piacentini, S., Amaducci, L. ApoE allele frequencies in Italian sporadic and familial Alzheimer's disease. Neurosci Lett., 1-2, 1994, 177, 100-102.
27. St Clair, D., Rennie, M., Slorach, E., Norrman, J., Yates, C., Carothers, A. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is a risk factor for familial and sporadic presenile Alzheimer's disease in both homozygote and heterozygote carriers. J Med Genet., 8, 1995, 32, 642-644.
28. Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G.S., Roses, A.D. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer d
29. Strittmatter, W.J., Weisgraber, K.H., Huang, D.Y., Dong, L.M., Salvesen, G.S., Pericak-Vance, M., Schmechel, D., Saunders, A.M., Goldgaber, D., Roses, A.D. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA, 90, 1993, 17, 8098-8102.
30. Tang, M-X., Stern, Y., Marder, K. The APOE-ε4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. JAMA, 279,1998, 751-755
31. Tedde, A., Nacmias, B., Ciantelli, M., Forleo, P., Cellini, E., Bagnoli, S., Piccini, C., Caffarra, P., Ghidoni, E., Paganini, M., Bracco, L., Sorbi, S. Identification of New Presenilin Gene Mutations in Early-Onset Familial Alzheimer Disease. Arch Neurol, 60, 2003, 1149-1151.
32. Van Duijn, C.M., Stijnen, T., Hofman, A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol, 1991, 20 Suppl 2:S4-12.

Адрес за кореспонденция:
Проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, д.м.н.
УМБАЛ "Александровска", Клиника по неврология,
бул. "Георги Софийски" 1, София 1431
тел.: 92 30 752
e-mail: traykov_l@yahoo.com

Оригинални статии
ИНТЕРМЕДИЕРНА ФОРМА НА БОЛЕСТ НА NIEMANN-PICK ПРИ БЪЛГАРСКИ РОМИ

В.Михайлова[1], И.Търнев[1], Я.Хантке[2], И.Синигерска[3], С.Чернинкова[1], М.Радионова[1], М.Райчева[1], С. Кръстев[4], И.Трайкова[1], А.Шмаров[1], В. Гаврикова[5], Б.Милев[5], Р.Тинчева[6], Д. Куюмджиев[7], Л. Калайджиева[2]
[1]Невропогична клиника, УМБАЛ "Александровска", София
[2]Centre for Medical Research and Western Australian Institute for Medical Research, The University of Western Australia, Perth, Australia
[3]Лаборатория по молекулярна патология, СБАЛАГ "Майчин дом", София
[4]Клиника по психиатрия, УМБАЛ "Александровска", София
[5]Катедра по рентгенология, УМБАЛ "Александровска", София
[6]Университетска болница по педиатрия, София
[7]Клиника по педиатрия, МБАЛ гр. Пазарджик

SUMMARY

INTERMEDIATE TYPE OF NIEMANN-PICK DISEASE IN BULGARIAN ROMA

V. Mihaylova[1], I. Tournev[1], J. Hantke[2], I. Sinigerska[3], S. Cherninkova[1], M. Radionova[1] M. Raicheva[1], S. Krastev[4], I. Traikova[1], A. Shmarov[1], V. Gavrikova[5], B. Milev[5], R. Tincheva[6], D. Khuyomdziev[7], L. Kalaydjieva[2]

[1]Department of Neurology, University Hospital "Alexandrovska", Medical University, Sofia, Bulgaria
[2]Centre for Medical Research and Western Australian Institute for Medical Research, The University of Western Australia, Perth, Australia
[3]National Genetic Laboratory, Medical University, Sofia, Bulgaria
[4]Department of Psychiatry, Medical University, Sofia, Bulgaria
[5]Department of Radiology, Medical University, Sofia, Bulgaria
[6]Department of Pediatrics, Medical University, Sofia, Bulgaria
[7]Department of Pediatrics, Regional Hospital Pazardjik, Bulgaria

Niemann-Pick disease (NPD) is an autosomal-recessive disorder, caused by acid sphingomyelinase deficiency resulting from mutations in SMPD1 gene. Along with the traditional type A and type B phenotypes, intermediate forms have also been reported.

We studied 20 Bulgarian Roma patients with intermediate type of Niemann-Pick disease. Detailed physical, neurological and psychiatric examinations, neuropsychological testing, routine hematological and biochemical analyses, electrophysiological studies, radiological investigations and geneting testing were performed.

Evidence of nervous system involvement was found in 95% of the patients. Interestingly, there was an extreme variability in terms of severity and localization of the symptoms. While some patients demonstrated only macular halos, others presented with overt neurological and psychiatric symptoms.

Sequencing of SMPD1 gene detected a T>G transversion at position 1177 leading to the substitution of glycine for the conserved tryptophane residue at amino acid position 391(W391G). All our NPD patients were homozygous for this mutation. Nevertheless they showed a high degree of variation in nervous system involvement suggesting that yet unidentified factors are likely to shape the phenotype.

KEY WORDS: intermediate type of Niemann-Pick disease, macular halo, W391G.

РЕЗЮМЕ

Болестта на Ниман-Пик е автозомно-рецесивно заболяване, резултат от дефицит на лизозомната сфингомиелиназа, поради мутации в гена SMPD1. Наред с класическите форми (Ниман-Пик тип А и тип Б), са описани и атипични интермедиерни случаи.

В настоящото проучване са описани характеристиките на интермедиерната форма на болестта на Ниман-Пик при 20 български роми. При засегнатите индивиди са проведени подробен соматичен и неврологичен статус, невропсихологично изследване, психично интервю, рутинни кръвни и биохимични изследвания, електрофизиологични, радиологични и генетични изследвания

При 95% от болните се установява засягане на нервната система, като е налице изключителна вариабилност по отношение на тежестта и локализацията: от изолирано макулно хало при някои пациенти до изявена неврологична и психична симптоматика при други.

Директното секвениране на SMPD1 гена установи трансверзията T1711>G, която води до замяна на консервативен триптофан за глицин на 391 позиция (W391G). Всички наши пациенти с болест на Ниман-Пик са хомозиготи по тази мутация. Въпреки това болните показват изключителна вариабилност в неврологичната симптоматика, което предполага наличието на все още неидентифицирани фактори, които модифицират фенотипа.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: интермедиерен тип на болест на Ниман-Пик, макулно хало, W391G.

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Ниман-Пик е автозомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с дефицит на киселa сфингомиелиназа, поради мутации в SMPD1 гена. Киселата сфингомиелиназа е лизозомна хидролаза, необходима за разграждането на сфингомиелина до церамид и фосфохолин, поради което при дефицит на този ензим се натрупват сфингомиелин и други липиди в клетките на ММС и ганглийните клетки на ЦНС (1). Болестта на Ниман-Пик се класифицира на невронопатен тип А, с ранно начало и смърт до 2-3 година и бавнопрогресиращ тип Б, с изолирана висцерална симптоматика и смърт в зряла възраст (1). Въпреки това са описани пациенти с протрахиран ход и разнообразни неврологични симптоми. (2-8). Наскоро публикувано проучване на пациенти от Германия, Чехия и Словакия, показва че интермедиерния фенотип на заболяването е значително по-чест (9). Друго проучване в САЩ (10) показва наличие на прогресивна неврологична симптоматика при 8% и леки неврологични абнормности при 22%

Таблица 1. Висцерална симптоматика при болните хомозиготи по W391G в SMPD1

Пациент #	Пол	Възраст на начало (години)	Начален симптом	Забавено психо моторно развитие	Сфингомиелиназна активност в левкоцити и фибробласти[1]	Плазмена хитотриозидаза[2]	Данни от последната хоспитализация: Възраст (години)	Нисък ръст	хепатомегалия[4]	АСАТ/АЛАТ5	Спленомегалия4	Хиперспленизъм	Пенести клетки на миелограмата	Белодробна инфилтрация	Абнормен липиден профил/ HDL-хол[6]	Друго
1	м	1	Ментална ретардация, инфекции, хепатоспленомегалия	+	нд	нд	12	+	+	нд	+	нд	+	нд	нд	Груби черти на лицето
2	ж	нд	Тежка ментална ретардация, хепатоспленомегалия	+	нд	нд	20	нд	+	нд	+	нд	+	нд	нд	Анкилоза на лакътни и коленни стави
3	м	нд	Ментална ретардация, хепатоспленомегалия	+	нд	нд	16	нд	+	нд	+	нд	нд	нд	нд	Груби черти на лицето
4	ж	нд	Ментална ретардация, +	нд	нд	10	нд	+	нд	+	нд	+	нд	нд	нд	Груби черти на лицето
5	м	2	Ментална ретардация, хепатоспленомегалияатаксия, хепатоспленомегалия	+	нд	нд	23	нд	5	15/8	4	±	-	-	нд	Ихтиозис вулгарис
6	ж	2	Хепатомегалия	-	15[L]	91	26	10	2	19/13	7	+	+	-	+/0.52	нефролитиаза
7	м	<1	Чести инфекции, хепатоспленомегалия	-	61[F]	490	14	5	6	123/97	7	+	-	+	+/0.96	Птоза н десния бъбрек
8	м	<1	Хепатоспленомегалия, анемия остеопороза	-	14[F]	2087	16	10	5	45/26	11	+	+	+	+/0.5	
9	м	<1	Чести инфекции	-	23[L]	225	5	25	10	151/131	8	+	-	+	+/0.44	Уплътнени стени на aorta ascendens, изоставане в костния растеж, остеопороза

Пациент #	Пол	Възраст на начало (години)	Начален симптом	Забавено психо моторно развитие	Сфингомиелиназна активност в левкоцити и фибробласти[1]	Плазмена хитотриозидаза[2]	Данни от последната хоспитализация: Възраст (години)	Нисък ръст	хепатомегалия[4]	АСАТ/АЛАТ5	Спленомегалия4	Хиперспленизъм	Пенести клетки на миелограмата	Белодробна инфилтрация	Абнормен липиден профил/ HDL-хол[6]	Друго
10	м	<1	Хепатоспеномегалия, анемия	+	нд	671	17	<3	6	194/130	8	+	+	+	+/0.51	Ихтиози с вулгари с изоставане в костния растеж, нефролитиаза
11	м	<1	Остър бронхит, хепатоспеномегалия	-	2[L]	441	15	<3	6	67/89	7	-	нд	+	+/0.59	
12	м	<1	Респираторни инфекции, хепатоспеномегалия	-	19[F]	146	35	15	7	93/108	*	-	нд	+	+/0.18	Уплътнени стени на aorta ascendens, полипоза на жлъчния мехур
13	м	~3	Остър бронхит, хепатоспеномегалия	-	14[L]	26[F]	182	16	<3	6	33/38	7	-	+	+	+/0.52
14	м	7	Хепатоспеномегалия	+	23[L] 32[F]	2463	12	<3	13	нд	9	±	нд	нд	нд	изоставане в костния растеж, остеопороза
15	м	<1	Чести инфекции	нд	36[L]	1880	21	<3	6	нд	9	-	нд	нд	нд	
16	ж	<1	Чести инфекции хепатоспеномегалия	-	20[L] 36[F]	155	17	5	7	82/117	9	-	нд	+	+/0.43	
17	м	1	Чести инфекции хепатоспеномегалия	+	нд	617	1.5	+	+	273/128	+	+	нд	нд	нд	
18	ж	2	Чести инфекции хепатоспеномегалия	+	20[L] 29[F]	1444	2.5	+	+	299/250	+	-	нд	нд	нд	
19	м	<1	Чести инфекции хепатоспеномегалия	+	17F	1241	0.6	+	+	179/111	+	+	нд	нд	нд	
20	м	<1	Хепатоспеномегалия	+	нд	614	1	+	+	245/177	+	-	нд	нд	нд	

ж – жена, м – мъж; + да; - не; нд няма данни;

[1] Сфингомиелиназна активност измерена с изкуствения субстрат 2-(N- Hexadecanoylamino)-4-nitrophenyl phosphocholine в левкоцитите (L), референтни стойности 24-135 nmol/17h/mg протеин и във фибробластите (F), референтни стойности 102-590 nmol/h/mg протеин

[2] Референтни стойности 34±49 nmol/h/ml. Плазмената хитотриозидаза произхожда от активираните макрофаги и се използва като маркер за формирането на макрофаги изпълнени с липиди при болест на Ниман-Пик (Brinkman и съавт., 2005)

[3] В перцентили за съответната възраст и пол спрямо референтните норми за Българската популация. С (+) са означени пациентите, при които в наличната документация е отбелязано изоставане в растежа или нисък ръст, но без точни данни

[4] Като см под ребрената дъга или като наличие (+) при липса на подробни данни

*При пациент 12 е осъществена спленектомия.

[5] Референтни стойности АЛАТ<41 U/l, АСАТ<37U/l

6 HDL-холестерол (mmol/L): Деца желано >1.2mmol/l, ниско <0.9mmol/l; Възрастни желано ?1.6mmol/l, ниско <1mmol/l

от болните класифицирани като тип Б. Тези данни показват, че при много пациенти с дефицит на сфингомиелиназа фенотипът не отговаря на традиционната класификация, а клиничните симптоми преминават плавно, без да оформят два крайно различни фенотипа.

Ограниченият брой болни с идентичен генотип, както и наличието на изключителна алелна хетерогенност затрудняват генотип-фенотип корелациите. До момента, най-честата мутация в SMPD1 асоциарана с интермедиерен фенотип е Q292K, която е описана в хомозиготно състояние при 6 и при 13 болни в комбинация с други мутации (9-11).

В настоящето проучване за първи път се описват фенотипните характеристики на интермедиерна форма на болестта Ниман-Пик при български роми. Подобно на други автозомно-рецесивни заболявания в тази популация, болестта на Ниман-Пик е резултат от една единствена мутация W391G в SMPD1. Генетичната хомогенност на нашите пациенти предостави възможността за определяне на фенотипния спектър на интермедиерната форма на болестта на Ниман-Пик. Въпреки идентичния генотип, пациентите показват изключителна вариабилност по отношение на тежестта и локализацията на засягане на нервната система.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

В проучването участват 20 български роми (15 мъже, 5 жени) от 16 несвързани фамилии с болест на Ниман-Пик. Първоначално диагнозата е поставена въз основа на клиничните данни и резултатите от биохимичното изследване (активност на киселa сфингомиелиназа в левкоцити и култивирани фибробласти). По време на последното клинично изследване болните са на възраст от 7 месеца до 35 години. Пациентите 5 (починал) и 6, както и 1,2,3,4 (всички починали) са братя и сестри. Пациенти 1-4 са първите описани атипични случаи на Ниман-Пик в България (12).

Подробна анамнеза, соматичен и неврологичен статус, рутинни хематологични и биохимични показатели, невропсихологично изследване, електрофизиологични изследвания (ЕНГ, м.с.СЕП, ЕЕГ), рентгенография на бели дробове и ръце, ехография на корем, КТ и МРТ на глава са осъществени при повечето болни.

Директно секвениране на SMPD1 е осъществено при 16 болни, както и при майката и живия брат на пациенти 1-4.

РЕЗУЛТАТИ

Висцерална симптоматика (табл. 1)

Началото на заболяването е през първите 2 години при почти всички пациенти, но диагнозата е поставена в ранното детство едва при 7 от тях и е забавена от 9 до 27 годишна възраст при всички останали (при пациент 5 диагнозата е поставена ретроспективно, след неговата смърт). Началните симптоми са хепатоспленомегалия, чести респираторни инфекции и забавено психомоторно развитие. Често находка е ниският ръст: всички пациенти са под 25ти персантил, а 5 болни са под 3ти персантил на нормата. Хепатоспленомегалия се установява при всички пациенти. Серумните аминотрансферази (АСАТ и АЛАТ) са повишени при 11/14 болни. Хиперспленизъм имат 9/16 болни. При последното изследване не се наблюдава нарушена синтетична функция на черния дроб при нито един от пациентите, но по данни от предходни епикризи протромбиновото време е било намалено при 3 болни. Повечето болни имат чести респираторни инфекции. Белодробните рентгенографии показват усилен рисунък при 7/10 болни.

HDL-холестеролът е понижен при всички 9 болни, при които е изследван (7 от тях са деца). Освен това при децата се наблюдава повишен общ холестерол, LDL-холестерол и триглицериди. В миелограмите на 7 болни се откриват характерните за заболяването пенести клетки, но такива не се наблюдават при 3 пациенти на възраст 7 месеца, 2 и 13 години. Активността на киселата сфингомиелиназа в левкоцитите, измерена с изкуствения субстрат 2-N-Hexadecanoylamino-4-nitrophenylphosphocholine, не е надежден показател за поставяне на диагнозата, тъй като е намалена само при 3/8 болни, като значително е намалението само при пациент 11. По-информативно е измерването на ензимната активност в култивирани фибробласти: намалена активност имат всичките 8 болни, при които е измервана, с вариации от 15 до 60% от нормата. Плазмената хитотриозидаза е надежден диагностичен показател, повишена активност се наблюдава при всички изследвани 15 болни.

ЗАСЯГАНЕ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА

Засягане на нервната система се наблюдава при 19 от нашите 20 пациенти, като локализацията и тежестта на неврологичната симптоматика са изключително вариабилни: от изолирано макулно хало до изразена атаксия, когнитивен дефицит и психоза (табл. 2). Липса на неврологични симптоми и на макулно хало се наблюдава само при един пациент 19 (7-месечно бебе).

НЕВРООФТАЛМОЛОГИЧНА СИМПТОМАТИКА

Макулното хало е най-характерната находка, тъй като се установява при 16/18 болни, при които е проведена офталмоскопия. Макулно хало не се наблюдава при пациенти 18 и 19, на възраст съотв. 2.5 години и 7 месеца. Наблюдава се възрастово зависима прогресия в размера на макулното хало. Отношението на външния диаметър на халото спрямо папилления диаметър за цялата група болни е 0.75?0.28, като варира от 0.33 при най-младия пациент (на 5 години) до 1.1 и 1.2 при най-възрастните пациенти (на 26 и 35 години).

Коригираната зрителна острота е нормална при всички болни.

ЗАСЯГАНЕ НА ЦНС

Церебеларна симптоматика имат 4 болни. Атаксия е водещ симптом при пациент 5, причина за инвалидизация в млада възраст. По-лека малкомозъчна симптоматика (дисметрия и билатерален интенционен тремор при носо-показалечната проба) се наблюдава при пациент 8 (на 16 години) и 12 (на 35 години). Пациент 12 има още и билатерален интенционен тремор при колянно-стъпалната проба и дисдиадохокинезия. Интенционен тремор при колянно-стъпалната проба се наблюдава и при пациент 15.

МРТ на главния мозък показва малкомозъчна атрофия и атрофия на понса при пациент 8, малкомозъчна атрофия и увеличен размер на цистерна магна при пациент 12.

Пирамидна симптоматика имат трима болни. При пациенти 5 и 6 се установява липса или асиметрия на кожните коремни рефлекси. При пациент 11 се наблюдава десностранен Бабински с централна дясна долна монопареза и пес еквиноварус.

Екстрапирамидна симптоматика има само при пациент 5 – атетоза в четирите крайници.

Таблица 2 Засягане на нервната система

		Ангажиране на ЦНС				Ангажиране на периферната нервна система				
Пациент #	Възраст (години) при последното изследване	Макулно хало	Клиничен преглед	Ментална ретардация	Психични симптоми	ЕЕГ промени	Абнормно невроизобразяване	Клиничен преглед	Намалена СП	Намалени СМАП/ СНАП амплитуди
1	12	++	-	++	-	нд	нд	нд	нд	нд
2	20	да	-	+++	-	нд	нд	нд	нд	нд
3	16	да	-	+	-	нд	нд	нд	нд	нд
4	10	да	-	+	-	нд	нд	нд	нд	нд
5	23	++	атаксия, пирамидни и екстрапирамидни симптоми	+	+	++	нд	-	-	-
6	26	+++	пирамидни симптоми	++	++	++	+	-	-	-
7	14	++	-	-	-	±	нд	+	+	+
8	16	++	атаксия	++	±	+	+	+	+	+
9	5	+	-	-	-	±	нд	-	+	+
10	17	да	-	++	-	±	-	-	-	+
11	15	++	пирамидни симптоми	+	+	++	-	-	-	+
12	35	+++	Атаксия	-	++	±	+	-	+	+
13	16	++	-	-	-	±	-	+	+	+
14	12	нд	-	+++	-	нд	нд	-	нд	нд
15	21	Да	Лека атаксия	-	-	нд	нд	+	нд	нд
16	17	+++	-	-	-	+	-	-	+	+
17	1.5	да	-	+*	-	нд	нд	нд	нд	нд
18	2.5	-	нд	+*	-	нд	нд	нд	нд	нд
19	0.6	-	-	-*	-	нд	нд	нд	нд	нд
20	1	нд	нд	+*	-	нд	нд	нд	нд	нд

нд – няма данни; + да; - не;

Макулно хало: +<0.5 ПД (папилен диаметър); ++ 0.5-0.75 ПД; +++ >0.75; "да" показва наличието на хало, но без количествена оценка

Ментална ретардация (стойности на IQ): - нормални/гранични (85-70); + лека (<70); ++ умерена (<50); +++ тежка (<30);

+* забавено психическо развитие според лекуващите педиатри, но липсва невропсихилогично изследване

Психични симптоми: пациент 8 (?) наличие на психотични епизоди в хода на чернодробна енцефалопатия

ЕЕГ промени: (?) леки промени с дифузни ? и остри вълни; (+) генерализирана бавновълнова активност или фокус от остри вълни; (+ +) пароксизмална активност или грубо нарушена основна активност

Невроизобразяване: пациент 6 – генерализирана атрофия; пациент 8 – понтоцеребеларна атрофия; пациент 12 – малкомозъчна атрофия

ПСИХИЧНА СИМПТОМАТИКА

Поведенчески отклонения (импулсивност, сексуална и агресивна разтормозеност) се наблюдават при пациент 5 (на 23 години) и пациент 11 (на 15 години), които имат лека степен на умствена изостаналост. Пациент 12 е диагностициран с афективно разстройство (периодична депресия) на 30 години. Той има три депресивни епизоди със страхово-психотичен характер и водещо преживяване на витална застрашеност. По време на третия епизод е назаначено лечение с Рисперидон, което води до пълна ремисия.

От 23 годишна възраст пациент 6 има халюцинации и параноидни налудности, поради което е лекувана с различни невролептици. При последната й хоспитализация в клиниката на 26 годишна възраст пациентката има активна вербална халюциноза, предимно с коментиращ характер, соматични халюцинации, налудности с параноидно съдържание. Поставена е диагнозата шизофреноподобна психоза и започната терапия с Рисперидон, като след 3 месеца е налице много леко подобрение. При тази пациентка КТ на мозъка на 10 годишна възраст е нормална, но на 26 години КТ и МРТ на главата демонстрират генерализирана корова атрофия.

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

От 16 болни, при които е осъществено невропсихологично изследване, 6 (пациенти 7, 9, 12, 13, 15, 16) имат самостоятелно социално функциониране и IQ в рамките на ниската норма или граничните стойности (70-85). Десет болни имат умствена изостаналост според ICD-10 критериите. Пациенти 3,4,5 и 11 имат лека ментална ретардация (IQ<70) и ненапълно независимо социално функциониране. Пациенти 1,6,8 и 10 имат умерена ментална ретардация (IQ<50). Двама болни (пациенти 2 и 14) имат тежка умствена недостатъчност (IQ<30) с невъзможна вербална и невербална комуникация, с моторни стереотипи и напълно зависимо социално функциониране.

ЕЕГ

Стандартна ЕЕГ и мозъчна картография са проведени при 10 болни (пациенти 6 и 12 са на терапия с Рисперидон по време на изследването). Основната активност е нормална при всички с изключение на пациент 5. При 8 болни се наблюдава дифузна бавновълнова активност от Θ вълни и остри вълни. Манифестно абнормно ЕЕГ имат 5 пациенти. При пациент 5 е налице силно дезорганизирана основна активност с множество дифузно разпространени Θ и δ вълни, предимно във фронталните отвеждания; пациент 16 има генерализирана бавновълнова активност (4Hz) предимно фронтално и окципитално. При пациенти 8 и 11 е налице фокус от остри вълни, съотв. в дясно темпорално и центропариетално. Пароксизмална активност имат двама болни: пациент 6 има генерализирана пароксизмална активност с бифронтален максимум, а пациент 11 има пароксизмален фокус на-

риетално с контралатерална ирадиация.

Мозъчностволови слухови евокирани потенциали (м.с.СЕП)

М.с.СЕП са нормални при 7/7 болни. Средната латенция на вълна I е 1.57±0.11 (норма 1.6±0.2), на вълна III е 3.74±0.13 (норма 3.7±0.2), на вълна V е 5.69±0.1 (норма 5.8±0.2). Интерпиковите латенции са също в норма: I-III 2.2±0.1 (норма 2.2±1.48), III-V 1.96±0.17 (норма 1.95±1.49), I-V 4.06±0.11 (норма 4.15±0.22). Отношението на V/I вълна също е нормално при всички изследвани болни.

ЗАСЯГАНЕ НА ПЕРИФЕРНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Клинични данни за лека, предимно моторна полиневропатия, имат 2 болни. При пациент 7 се установява арефлексия в долните крайници и хипорефлексия в горните крайници. При същия пациент леко е намален и вибрационният усет. Хипорефлексия в горните крайници се установява и при пациент 8. При пациенти 13 и 15 се наблюдава дистално засилваща се хиперестезия при изследване на тактилния усет. Електроневрографските изследвания са абнормни при 8/10 болни. При 6 болни се наблюдава леко намалена скорост на провеждане (резултатите на пациенти 12 и 13 не са включени, поради наличие на дискови хернии на L4-L5 и L5-S1). Средната скорост на провеждане за n. medianus е 43.68±0.75м/сек (норма >46 м/сек), за n. ulnaris е 49.5±2.54 м/сек (норма >54 м/сек), а за n. peroneus е 37.48±4.57 м/сек (норма >46.2 м/сек). Дисталните латентни времена са нормални при всички болни. Нискоамплитудни СМАП се наблюдават при 7 болни, средната амплитуда за n. medianus е 1.21±0.99mV (норма >4mV), за n. peroneus 2.73±0.61mV (норма >5mV) и за n. tibialis е 2.53±1.26mV (норма >5mV). Нискоамплитудни СНАП се наблюдават при 8 пациенти, като стойностите за n. medianus са от 12.1 до 17.2±V при 3 болни, средните стойности за n. ulnaris са 13.86±1.97 μV, а за n. suralis 10.36±4.23 μV (норма >20 μV за всички изследвани нерви). При пациент 16 не се получава СНАП от n. suralis.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Директното секвениране на SMPD1 установи трансверзията T1711>G, която води до замяна на консервативен триптофан за глицин на 391 позиция (W391G). Всички наши живи пациенти са хомозиготи по тази мутация. Анализът на съхранена ДНК от пациент 5 също показва наличие на мутацията в хомозиготно състояние. Откриването на W391G в хетерозиготно състояние при майката и живия брат на пациенти 1-4 косвено показва, че тези болни също са хомозиготи по W391G .

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите W391G хомозиготи показват интермедиерна форма на болестта на Ниман-Пик. Висцералната симптоматика е тежка и разнообразна и не се различава от публикуваните Ниман-Пик тип Б пациенти с различни мутации в SMPD1 (13, 14). Въпреки идентичния генотип, нашите пациенти имат изключително разнообразна неврологична симптоматика. Предходно публикуваните проучвания описват разнообразни клинични и субклинични манифестации на заболяването, като периферна невропатия, ЕЕГ абнормности и епилептични пристъпи, когнитивни нарушения, психози и т.н. (2-9). Интерпретацията на тези данни обаче е сложна поради разнообразните мутации и липсата на молекулярно-генетично изследване. Болните хомозиготи по W391G демонстрират разнообразни симптоми, които покриват целия спектър наблюдаван при болни с други мутации и различен етничен произход. В единия край на този спектър W391G хомозиготите са неразличими от класическия висцерален Ниман-Пик тип Б. Тези пациенти нямат неврологични симптоми или имат само субклинично ретинално ангажиране (макулно хало) без функционално значение, което изглежда е честа находка при Ниман-Пик тип Б (15). В тази група може да отнесем пациент 19.

Периферно-нервно ангажиране, със засягане на Швановите клетки и аксоните, водещо до субклинична или лека периферна невропатия се наблюдава при повечето пациенти, при които е осъществено електроневрографско изследване. При пациент 9 това е единствената допълнителна към макулното хало находка, която различава фенотипа от чисто висцералния Ниман-Пик тип Б.

Клинични данни за засягане на ЦНС има при 6/18 болни. Церебеларна атаксия се наблюдава при 4 болни и е водеща симптоматика при един от тях. Малкомозъчна атрофия се наблюдава при 2 от болните с атаксия, при които е проведено невроизобразяващо изследване. Церебеларни симптоми и МРТ-данни за церебеларна атрофия са описани и от Pavlu-Pereira и съавт. (2005), а загубата на клетки на Пуркиние и обща малкомозъчна атрофия са основните патологични находки в мишия модел на сфингомиелиназа дефицитния Ниман-Пик (16). Данните от пациентите и животинския модел показват изключителна сензитивност на малкия мозък спрямо дефицита на сфингомиелиназа.

Пирамидните симптоми са следващата най-честа манифестация, наблюдавани при 3 от болните. ЕЕГ промени се наблюдават при 8/10 пациенти, вариращи от дифузни леки абнормности до фокална и пароксизмална активност, но без епилептични пристъпи.

Психични симптоми, налагащи хоспитализация и лечение с невролептици, се наблюдават при 2 болни: пациент 6 с шизофреноподобна психоза и пациент 12 с периодична депресия.

Когнитивните нарушения са чести при W391G хомозиготите, установяват се при 10/16 болни в настоящото проучване. Тези данни трябва да се интерпретират предпазливо, имайки предвид социалната изолация, липсата на достатъчни познания по български език, липсата на калибрирана методика за психологично изследване на ромската популация. Въпреки това нашите данни са категорични при двама болни с тежка ментална ретардация и при други четирима класифицирани като умерено изостанали.

Нашите данни не позволяват оценка на еволюцията на засягане на нервната система при W391G хомозиготите. Прогресия на липидното натрупване се подкрепя от наблюдаваното увеличение на размера на халото с възрастта, което е описано при проследяването на пациенти и от други автори (15,17). Някои от нашите болни показват допълнителни белези на прогресивна невродегенерация. При пациент 5 церебеларната атаксия е налице от детството, настъпва влошаване на 13 години и допълнителна поява на ЕЕГ абнормности, а по-късно се наблюдават и пирамидни, екстрапирамидни и поведенчески промени. Сестрата на този пациент (пациент 6) няма неврологични симптоми на 10 години, на 23 години развива психоза, а по-късно (на 27 години) се наблюдават пирамидни белези, ЕЕГ промени и мозъчна атрофия. От друга страна двама предходно публикувани хомозиготи по W391G от Сърбия на възраст 28 и 31 години, показват стабилен клиничен ход, без данни за неврологично засягане (17).

Изразени клинични различия при наличие на еднакъв генотип се наблюдават и при други моногенни заболявания, което може да е резултат от действието на различни модификатори. Наличието на допълнителни генетични фактори, които модифицират неврологичната

симптоматика при сфингомиелиназа-дефицитния Ниман-Пик се подкрепя от наличието на тенденция за сходство в протичането между засегнатите индивиди от една и съща фамилия (пациенти 1-4, пациенти 5,6).

Нашите данни имат практическо значение за диагнозата и лечението на болни с болест на Ниман-Пик. Атипичният ход, както и традиционната представа за наличието на инфантилен невронопатен тип А и хроничен висцерален тип Б, могат да доведат до значителни диагностични затруднения при W391G хомозиготи. Ненадеждните резултати от измерването на активността на киселата сфингомиелиназа с изкуствен субстрат и липсата на пенести клетки допълнително затрудняват поставянето на диагнозата. Молекулярно-генетичното изследване за W391G улеснява диагностичния процес, ако се приложи на всеки ромски пациент със спленомегалия и увеличена плазмена хитотриозидаза, независимо от възрастта и наличието на неврологично засягане. Липсата на корелация между *SMPD1* генотипа и ангажирането на ЦНС, което се наблюдава при нашите пациенти, е от изключителна важност за хроничната невровисцерална форма на болестта на Ниман-Пик. Невъзможността да се предвиди ангажирането на ЦНС, дава нови насоки за прилагане на ензим заместителната терапия и при интермедиерната форма на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schuchman EH and Desnick RJ (2001) Niemann-Pick disease types A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. (eds). The Metabolic Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York, NY:McGraw-Hill, pp. 3589-3610.
2. чSaidi P, Azizi SP, Sarlati R, Sayar N (1970) Rare variant of lipid storage disorders. Blood 35:533-538.
3. Sogawa H, Horino K, Nakamura F, Kudoh T, Oyanagi K, Yamanouchi T, et al. (1978) Chronic Niemann-Pick disease with sphingomyelinase deficiency in two brothers with mental retardation. Eur J Pediatr 128:235-240.
4. Elleder M and Cihula J (1983) Niemann-Pick disease (Variation in the sphingomyelinase deficient group) Eur J Pediatr 140:323-328.
5. Shah MD, Desai AP, Jain MK, Kulkarni V, Patel P, Waradkar AM, et al. (1983) Niemann-Pick disease type B with oculoneural involvement. Indian Pediatrics 20:521-522.
6. Matthews JD, Weiter JJ, Kolodny EH (1986) Macular halos associated with Niemann-Pick type B disease. Ophthalmology 93:933-937.
7. Elleder M, Nevoral J, Spicakova V, Hyniova H, Kraus J, Krasny J, et al. (1986) A new variant of sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick): visceromegaly, minimal neurological lesions and low in-vivo degradation rate of sphingomyelin. J Inher Metab Dis 9:357-366.
8. Dubois G, Mussini J-M, Auclair M, Battesti J, Boutry J-M, Kemeny J-L, et al. (1990) Adult sphingomyelinase deficiency: report of 2 patients who initially presented with psychiatric disorders. Neurology 40:132-136.
9. Pavlu-Pereira H, Asfaw B, Poupetova H, Ledvinova J, Sikora J, Vanier M, et al. (2005) Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. J Inherit Metab Dis 28:203-227.
10. Wasserstein M, Aron A, Brodie S, Simonaro C, Desnick R, McGovern M (2006) Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. J Pediatr; 149:554-9
11. Harzer K, Rolfs A, Bauer P, Zschiesche M, Mengel E, Backes J, et al. (2003) Niemann-Pick disease disease types A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292K. Neuropediatrics 34:301-306.
12. Куюмджиев Д, Бобошевски Л (1979) Принос към изучаването на болестта на Ниман-Пик чрез проучване на едно семейство Педиатрия 18:382-391
13. Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH (2002) The demographics and distribution of type B Niemann-Pick Disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. Am J Hum Genet 71:1413-1419.
1. Wasserstein M, Desnick R, Schuchman E, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. (2004) The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. Pediatrics 114; 672-677
2. McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE (2004) Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. Ophthalmology 111:1424-1427.
3. Horinouchi K, Erlich S, Perl DP, Ferlinz K, Bisgaier CL, Sandhoff K, et al. (1995) Acid sphingomyelinase deficient mice: a model of types A and B Niemann-Pick disease. Nat Genet 10:288-293.
4. Sperl W, Bart G, Vanier M, Christomanou H, Baldissera I, Steichen-Gersdorf E, et al. (1994) A family with visceral course of Niemann-Pick disease, macular halo syndrome and low sphingomyelin degradation rate. J Inher Metab Dis 17:93-103.

Оригинални статии

РАБДОМИОЛИЗА С ПРИНОС НА ДВА СЛУЧАЯ – РАЗЛИЧНА ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЕ, СВЪРЗАНИ С РАЗЛИЧЕН ИЗХОД

М. Клисурски, Е. Василева, Б. Делийска[1], Я. Христов, Д. Атанасова, Ц. Балдев[2], Ц.Велковски[2], М. Миланова
Катедра по неврология, МУ – София, МБАЛ "Царица Йоанна" – София, Клиника по неврология,
[1]Клиника по нефрология,
[2]Отделение по хемодиализа

SUMMARY

TWO CASES OF RHABDOMYOLYSIS WITH DIFFERENT ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT AND FINAL OUTCOME

M. Klissurski, E. Vassileva, B. Deliiska1, Y. Hristov, D. Atanasova, Tz. Baldev2, Tz. Velkovski2, M.Milanova

We describe the case history, clinical picture and examinations of two patients with rhabdomyolysis (RML), who were treated differently and had different outcome. The first patient was 72-year old man with severe quadriparesis due to a toxic RML complicated with acute renal failure and successfully treated with haemodialysis. The second patient was 36-yer old man with prolonged pulmonary TBC infection, formation of abscess and sepsis which lead to RML acute renal failure, metabolic disturbances and subsequent multiple organ failure. The different predisposing factors, history, clinical and laboratory data and therapeutic options for this rare and serious disorder were compared and discusses

KEY WORDS: rhabdomyolysis, acute renal failure, intensive care.

РЕЗЮМЕ

Представена е анамнезата, клиничната картина, параклиничните изследвания и терапията при два случая на тежка РМЛ, които протичат с различен изход. Първият случай е 72 годишен болен с развитие на квадрипареза при тежка токсична РМЛ, усложнена с картината на остра бъбречна недостатъчност (ОБН), и успешно комплексно лечение, включващо хемодиализа. Вторият пациент е 36 годишен болен с белодробен ТБК процес, довел до формиране на абсцес, последващ сепсис и РМЛ в последните дни на заболяването. При него възниква ОБН и бързо напредваща полиорганна недостатъчност с фатален завършек. Сравняват се и се дискутират различните предразполагащи, анамнестични и клинични фактори, начина на лечение и поведение, както и причините за крайния изход при това рядко срещано сериозно заболяване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: рабдомиолиза, остра бъбречна недостатъчност, интензивно лечение.

УВОД

Рабдомиолизата (РМЛ) е заболяване с различна етиология, при което възниква разкъсване на напречно набраздените мускулни влакна с изливане на потенциално токсични клетъчни компоненти в системното кръвообращение (1-28). Деструкцията на соматичната мускулатура, която представляваща 40-50% от общата телесна маса, се среща рядко като първично заболяване, поради големите регенераторни възможности и устойчивост на миоцитите към различни патологични влияния (21). Крайният общ път на РМЛ е увреда на калциевата миоцитна хомеостаза (16, 21, 28). Това потенциално опасно състояние на мускулната тъкан трябва да се познава и лекува от широк кръг специалисти по вътрешна медицина, реанимация, интензивна медицина, травматология и неврология, поради високата смъртност и комплекс от прояви и усложнения.

ЦЕЛ

Цел на настоящата публикация е да представим анамнезата, клиничната картина, параклиничните, електрофизиологични изследвания и терапевтичната стратегия при два случая на тежка РМЛ. Те имат различна етиопатогенеза, лечение и протичат с различен изход. Първият случай е 72 годишен болен с развитие на боляването си. При него също се развива ОБН и бързо напредваща полиорганна недостатъчност с фатален завършек. Сравняват се и се дискутират различните предразполагащи, анамнестични и клинични фактори, начина на лечение и поведение, както и причините за крайния изход при това рядко срещано сериозно заболяване.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ №1 (ПАЦИЕНТ Л.Н.Л., ИЗ № 14273 ОТ 06.08.2007, ИЗ № 15104 ОТ 26.08.2007)

72-годишен пациент, който е бил в добро общо състояние, със запазена самостоятелна походка, е провел велоергометричен тест на 01.08.07 по повод триклонова болест в кардиологична клиника. На 01.08.07 в следобедните часове се появила слабост и болезненост в бедрената мускулатура двустранно, която за два дни обхванала и двете подбедрици и мишници. От 05.08.07 болният не можел да ходи самостоятелно както и с помощни средства, поради слабост в долните крайници и паднал двукратно при опит за ставане. Не е имал за гадене, главоболие и повръщане. Не съобщава за инфекциозно заболяване, повишена температура, ухапване от кърлеж, злоупотреба с алкохол или медикаменти, през последните месеци. Минали заболявания: ИБС, триклонова болест състояние след стентиране – май 2007, артери-

Таблица 1. Клинични и параклинични показатели при двамата болни с РМЛ.

Характеристика / Показател	**Пациент № 1**	**Пациент №2**
Възраст	72 г	36 г
Предшестващи болести и оперативни намеси	АХ, ИБС, стентиране на коронарни артерии, Ендопротеза на дясна тазобедрена става, ДЗ	От 1,5 месец има неуточнено етиологично инфилтративно засенчване в белия дроб
Начало за заболяването 3 дни със нова слабост в проксималната мускулатура на краката	Остро за 2 дена	Постепенно – 20 дни, с миалгия и остро от
Прием на предшестващи медикаменти до 2 месеца	plavix, atenolol, zocor, norvasc, isodinit, , билки рибено масло	tercef, tavanik, tubocin, rimicid, isoniazid
Инфекция / Температура	Не	Да
Анемия / Интоксикация	Не	Не
Неврологичен статус при представянето в клиниката	Предимно проксимална периферна квадрипареза, ММТ 2/5	Симетрична вяла квадрипареза, ММТ 1/5
Графия / КТ на БДС абсцес	Норма	Белодробен възпалителен процес, върхов
ЕМГ	Радикулоневритна увреда	Полирадикулоневротна увреда - тежка
ПКК	Без особени промени	Левкоцитоза с олевяване
СУЕ / CRP	25-40 мм / 4,8 мг/дл	98 мм
CPK	79613	80848
LDH	8146	13308
ASAT / ALAT	432 / 345	2385 / 319
Креатинин	436	264
Урея	52	17,6
K+ / Na+	6,14 – 8,4 / 135-141	8,4 / 126
Пикочна киселина	819	-
ОБН	Да 1-2 ст	Да
Сепсис	Не	Да
Коагулопатия	Не	Не
ИБВ	Не	Да
ХЕМОДИАЛИЗА	Да 5-кратно	Да - еднократно
Краен изход	Възстановяване	Летален

квадрипареза при тежка токсична РМЛ, усложнена с картината на остра бъбречна недостатъчност (ОБН), и успешно комплексно лечение, включващо хемодиализа. Вторият пациент е 36 годишен болен с протрахиран белодробен възпалителен процес, довел до формиране на абсцес, последващ сепсис и РМЛ в последните дни на заална хипертония 2 ст., дуоденална язва. Състояние след ендопротезиране на дясна тазобедрена става - 2005 г. Захарен диабет с давност от два месеца, на диета. Приемани медикаменти: зокор, атенолол, изодинит, плавикс, норваск, рибено олио, различни билки.

Соматичен статус: Леко увредено общо състояние,

афебриелен, телесна маса 105 кг, ръст 175 см. Чисто везикуларно дишане двустранно. Ритмична сърдечна дейност пулс 78 у./мин., RR-120/65. Корем мек неболезнен. Крайници леко оточни без венозни промени.

От неврологичния статус: Вяла квадрипареза до плегия за краката, мускулна сила в четирите крайника по ММТ 1/5 проксимално за краката, 2,5/5 за ръцете дистално; палпаторна болезненост по мускулатура на двете бедра и предмишници, коленна и ахилова арефлексия, патологични от гр. на Бабински липсват двустранно. Координация и сетивност - съхранени. ТРФ и ВКФ – б.о.

Проведени изследвания и консултации: Хб 123-95, Хт 0.34, Еритроцити 3.53, левкоцити 13.3-11.3, тромбоцити 213 хиляди, ПТВ 79%, АСАТ 67-299-97 - 34 U/L, АЛАТ 275-345-138-42 U/L, СРК 53506-58103-62241-79613-23263-3643-283 U/L, ЛДН 6981-4979-7108-8146-1225-694 U/L, креатинин 240-313.2-435-354-195 μmol/l, урея 26.1-37-46.5 mmol/l, тропонин отрицателен, калий 6.14-6.81-8.4-6.0-3.46 mmol/l, CRP 4.8; урина тъмно кафеникаво-червеникава: pH 5, спец. тегло 1015, белтък /++/, захар /-/, кето тела /-/, уробилиноген норма, билирубин /-/, кръв /+/, в седимента: паваж от еритроцити и левкоцити. Изследване на ликвор – безцветен, левкоцити 3/3, еритроцити 0/3, Панди /+/, кол. белтък 27.4 мг%, окси Хб 0 ед, билирубин 0 ед. Диференциално броене на ликвор – лимфоцити 32%, активни лимфоцити 8%, моноцити 52%, ретикулоцити 4%, сегменти 4%. Серум отрицателен за лептоспироза. Коксаки вируси отрицателна находка в серума. Хемокултури и урокултура – трикратно отрицателни. Рентген на бял дроб и сърце – без данни за активни патолоични промени. ЕМГ данни за неврогенна атрофия – радикулоневритна увреда. Не се регистрира денервация. Не се установяват данни за миогенна увреда. Папили с ясни граници на нивото на ретините, ангиосклерозис ретине хипертоника. УЗ на коремни органи - десен бъбрек 101 мм, ляв 106 мм. В десен бъбрек налична ехогенна киста с леко повишена плътност.

В първите дни от престоя в клиниката се увеличиха стойностите на СРК до 79613 U/L. Поради развитието на ОБН с намаление на диурезата, повишение на серумния калий до 8.5 mmol/l, креатитин до 435.7 μmol/l и урея до 51.9 mmol/l, при него се проведе хемодиализно лечение с добро повлияване на лабораторните показатели и обратно възстановяване на мускулната слабост (Таблица и Фигура 1). Проведохме консервативно лечение с вливания на физиологичен серум, 5% глюкоза, серум глюкозе, рингер лактат 2-3 литра дневно, NaHCO3, mannitol, furanthril, plavix, atenolol, penicillin 24 MIU, heparin 2 x 2500 UI, norvasc, isodinit, methylprednisolon от 150 мг в нисходяща доза 5 дни и рехабилитация. Болният се изписа без болки, афебрилен, адекватен, с възстановена мускулна сила в четирите крайника до ММТ 3,5-4/5 предимно проксимално. Пациентът можеше да сяда в леглото и имаше активни движения в четирите крайника. Насочен беше за продължаване на лечението и проследяване на състоянието в нефрологична клиника, където рехабилитацията продължава и пет дни по-късно той е изписан със самостоятелна макар и бавна походка до 50 м. Болният не се нуждаеше от продължаване на диализното лечение, тъй като серумният креатинин спада до 186 μmol/l, уреята до 7,2 mmol/l. Стойностите на СРК спаднаха до 217, чернодробните ензими се нормализираха.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ №2
(ПАЦИЕНТ А.Д.К., ИЗ № 12192 ОТ 29.06.2007)

36 годишен пациент без особени минали и съпътстващи заболявания, който от началото на май 2007 получава стягане в гърдите. След рентгенологично изследване на белите дробове се установяват данни за инфилтративно засенчване на дясно средно белодробно поле, с промени съответстващи на първичен ТБК комплекс. В диференциално отношение е обсъдена бактериална пневмония. Провел е амбулаторно десет дневно лечение с терцеф и двуседмично с таваник, и осемдневно с тубоцин 600 мг и римицид 300 мг дневно. През това време се появили болки по мускулите на крайниците, обща умора и слабост, по-изразена за проксималната мускулатура на краката. На 04.06.2007 е проведена КТ на бял дроб и бронхоскопия с лаваж. Резултатът е отрицателен за ТБК. През следващите 20 дни симптомите прогресирали с усилване на болките и слабостта в крайниците. На 26.06.2007 е хоспитализиран със съмнение за инфилтративно пневмонична форма на туберкулоза, като е започнато и противотуберкулозно лечение с таблетки тубоцин и изонид. Същият ден възниква тахидиспнея, анурия, тежка квадрипареза и дисфагия. Стойността на серумната СРК е 6000 U/L. След консултация с невролог, болният е докаран по спешност в интензивното отделение на клиниката по неврология при МБАЛ „Царица Йоанна" - София. Соматично в крайно тежко увредено състояние, контактен, субфебрилен, с тахидиспнея и дихателна недостатъчност, интубиран в противошокова зала, на апаратно дишане, пулс 128, РР 130/90. От неврологичния статус: СРМД липсва, ЧМН в норма. Тежка вяла квадрипареза по-изразена проксимално, до плегия за краката, при мускулна хипотония. Арефлексия за крайниците, без патологични рефлекси от групата на Бабински. Сетивността и координацията не са прецизирани, поради тежкото състояние на болния. Катетеризиран с анурия. ВКФ - изпълнява нареждания.

Проведени изследвания и консултации (Таблица 1): Еритроцити 6,82; Хб 155; Хт 0,45; тромбоцити 146; левкоцити 20,7, ПТВ 77% /INR 1,15/ натрий 126 mmol/l, калий 8,4 mmol/l; хлор 100 mmol/l, ASAT 2385 U/L, ALAT 319 U/L, СРК 80848 U/L, LDH 13308 U/L; амилаза 75 U/L; общ белтък 43; албумин 24,5; глюкоза 9,47 mmol/l; урея 17,6 mmol/l, креатинин 264 μmol/l. Рентгенографията на бял дроб показва засенчване на дясно средно белодробно поле. Консултация с кардиолог надкамерна тахикардия, без Р-вълни, възможно предсърдно мъждене с А-V блок 2:1, непълен ЛББ. Консултация с нефролог: пациентът е без анамнеза за предхождащо бъбречно заболяване, налице е олиго-анурия с неизвестна давност, хиперкалиемия и съответни ЕКГ промени. При болния е проведена еднократна спешна хемодиализа и интензивно лечение с вливания на водно-солеви и захарни разтвори, ципринол, апаратна вентилация. Проведе се единствено електроневрография с повърхностни електроди непосредствено преди смъртния изход. Изследването показа данни за тежко изразена периферно-стволова увреда на нервите на четирите крайника – смесен тип.

Анамнезата за болки и слабост по мускулите, рентгеновата и КТ находка на бял дроб, данните за субфебрилитет, левкоцитоза с олевяване, параклиничните и ЕМГ промените ни дават основание да приемем инфекциозно септично състояние при възможна белодробна ТБК, с последващо възникване на дихателна недостатъчност и РМЛ (стойност на СРК до 80000 U/L), полиневропатия и полиорганна недостатъчност. Квадрипарезата се влоши до квадриплегия, ОБН до анурия, хиперкалиемия, хипонатриемия и ендотоксичен шок. Дихателната и сърдечно-съдова слабост прогресираха Въпреки проведените реанимационни мероприятия, ИБВ, включването на

допамин и адреналин венозно и интракардиално, индиректен сърдечен масаж и дефибрилация, болният направи летален изход няколко часа след приемането в клиниката. При патоанатомичното изследване се установява тежко изразена инфилтративно пневмонична белодробна туберкулоза.

ДИСКУСИЯ

РМЛ е свързана с увреждане и некроза на мускулите и отделяне на мускулни протеини, миоглобин и други клетъчни вещества, включително креатинкиназа в системната циркулация, като при определени условия те преципитират в бъбреците и причинят ОБН (3, 17, 18, 21, 28). В механизма на увежданията участват още натрупване на вътреклетъчен калций, активиране на протеази и липази, отделяне на свободни радикали и инфилтрация с възпалителни клетки. Настъпването на миоглобулинуринова ОБН често е свързани с миоглобина, отделен от мускулите и хиповолемия и бъбречна хипоперфузия. (15,16,21). Леката и умерената РМЛ причиняват метаболитни нарушения като хипернатриемия, хиперкалиемия, хиперфосфатемия, хипокалцемия, лактацидоза и хиперурикемия, които могат да се засилят с появата на ОБН. При по-тежките състояния може да се достигне до до летален изход (7, 10, 12).

Чести рискови фактори за РМЛ са алкохолна злоупотреба (67%), мекотъканна компресия (39%), физическо пренатоварване и/или гърчова активност (5-24%), травма (17-38%), лекарствена злоупотреба (7-15%), мускулна исхемия (14%), метаболитни нарушения (8%), хипотермия (4%), грипоподобно заболяване (3%), сепсис (2-3%), гангрена (1%), полимиозит (8%), изгаряне (5%), хередитарни заболявания (3%) (10, 28). Понастоящем нетравматичните причини за РМЛ са пет пъти по-чести от посттравматичните (18, 27). РМЛ предизвиква 7-15% от случаите на ОБН в САЩ, като 30-45% от болните с РМЛ стигат до ОБН (7). По дефиниция, за да се постави диагноза РМЛ, трябва да има стойности на СРК 5-10 над нормата, типични симптоми и рискови фактори от анамнезата (10, 16, 27). Обикновено СРК е над 6000 U/L при диапазон от 10000 до 200 000 при максимално описани стойности от 3 милиона U/L (20). Няма друго заболяване, при което СРК да достигне такива величина. Ранните клинични прояви на РМЛ са неспецифични - мускулна слабост и болезненост, генерализирана умора, температура и грипоподобни прояви, гадене и др. (10, 12, 28). При 50% от болните в началото на РМЛ има мускулни болки (10), при 97% съобщават за поне 1 рисков фактор, а 59% за множество рискови фактори за РМЛ. Тези симптоми лесно могат да се пропуснат и недооценят, особено при тежко болни пациенти (2, 7, 8, 12). Клиничните последствия на РМЛ включват следните основни състояния: хиповолемия (поради секвестрация на плазменото съдържание на вода в увредените миоцити), хиперкалиемия, метаболитна ацидоза (освобождава на клетъчни фосфати и сулфати), остра бъбречна недостатъчност (ОБН, поради нефротоксичните ефекти на миоглобина и другите разпадни миоцитни продукти) и развитие на интравазална дисеминирана коагулопатия (DIC-синдром) (7).

При двамата наши болни наблюдавахме и трите усложнения на РМЛ, без развитието на ДИК синдром.

Етиологичните причини за развитие на РМЛ са многобройни, но най-честите са директна мускулна травма; физическо пренатоварване (маратон, епилептичен статус, тежка дистония, остра психоза); мускулна исхемия; токсикологични, отрови и миотоксични субстанции, като ethanol, methanol, ethylene glycol, въглероден окис, toluene, isopropanol, хероин, methadone, barbiturates, cocaine, amphetamine, phencyclidine (MDMA, ecstasy), LSD; отрови от паяци, змии, оси; метаболитни, електролитни и ендокринни нарушения (хипо- или хипернатриемия, хипокалиемия, хипофосфатевмия, хипо- и хипертироидизъм, диабетна кетоацидоза, некетогенна хиперосмоларна диабетна кома); инфекциозни (бактерии - *Francisella tularensis, Streptococcus pneumoniae, Group B streptococci, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Borrelia burgdorferi, Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Viridans streptococci, Plasmodium, Rickettsia, Salmonella, Listeria, Legionella, Mycoplasma, Vibrio, Brucella, Bacillus, Leptospira*; вируси – грипни вируси тип А и В (най-често), HIV, кокаки, EBV, Echovirus, Parainfluenza virus, VZV, CMV, Adenovirus, HSV, и някои гъбични агенти, като *Candida species Aspergillus*), имунологични, свързани с фактори от околната среда – прегряване, охлаждане, електрическо изгаряне, удавяне и по рядко при някои наследствени заболявания. Някои от лекарствата свързани с РМЛ са антихистамини, салицилати, кофеин, фибрати, clofibrate, fenofibrate, gemfibrozil, невролептици, анестетици, propofol, amphotericin B, хинин, кортикостероиди, статини - atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, cerivastatin, theophylline, антидепресанти оперативни интервенции, особено при болни с наднормено тегло, токсични продукти от рибни продукти и др. (1-6, 8, 10, 13, 14, 16-19, 23-26).

При **пациент №1** след проведените комплексно изследване и многобройни консултации, не открихме друга причина за развитие на РМЛ освен комбинирането на три фактора: 1) употреба на множество лекарства, между които и зокор, плавикс и прием в домашни условия на хранителна добавка, съдържаща рибено масло 2) неадекватно за възрастта физическо пренатоварване (велоергометрия, като според анамнезата болният е повторил теста с каране на колело в дома си същия ден вечерта – клинично мускулатурата на краката му беше засегната най-много) и 3) преведени скоро две оперативни намеси, първата стентиране за ИБС с триклонова болест и втората – ендопротезиране на дясна тазобедрена става. Това, че по литературни данни (22, 26) приложението на статини е свързано с развитие на РМЛ, не означава че при нашия болен има ясно доказана причинно следствена връзка медикамент / болест. Отчетена е РМЛ и ОБН при прилагане на симвастатин, амиодарон и атазанавир. Рискът от РМЛ се засилва при едновременно прилагане на медикаменти, които подтискат метаболизма на симвастатина. Последният се метаболизира чрез CYP3A4. Правастатин, флувастатин и росувастатин са с най-нисък риск от лекарствени взаимодействия, аторвастатин е с умерен риск, докато симвастатин и ловастатин са с най-висок риск от неблагоприятни взаимодействия и би трябвало да не се прилагат при болни, приемащи инхибитори на CYP3A4 (11). Според проучването PHARMO базирано върху над 2 милиона датчани, случаите на хоспитализации по повод на миопатия, РМЛ, ОБН и чернодробни увреждания са под 1 на 3000 души за година (11, 22, 26).

В диференциално диагностичен план при **пациент №1** се обсъди възможността за остър полирадикулоневрит тип Гилен-Баре, хиперкалиемична ПНП, полимиозит, токсична ПНП, порфиринова ПНП. Инфекциозна генеза на заболяването беше отхвърлена поради липсата на инфекциозна анамнеза, фебрилитет, токсо-инфекциозен

синдром, изразена левкоцитоза с олевяване, и негативни микробиологични посевки от серум и ликвор.

РМЛ при **пациент №2** е със септично-инфекциозна генеза. Утежняващ патогенетичен механизъм при него беше неповлияната от антибиотици и туберкулостатици ТБК инфекция, с развитие на сепсис, хипонатриемия и полиорганна недостатъчност, част от която е и увреда на скелетната мускулатура с картина на РМЛ, хиперкалиемия и ОБН. Поради краткия престой в клиниката не успяхме да докажем някой от изброените по-горе етиологични причинители. Твърде възможно е възпалителният белодробен процес при него да е свързан с атипичен ТБК агент, тъй като не е имало ефект от проведеното широкоспектърно антибиотично и туберкулостатично лечение преди РМЛ.

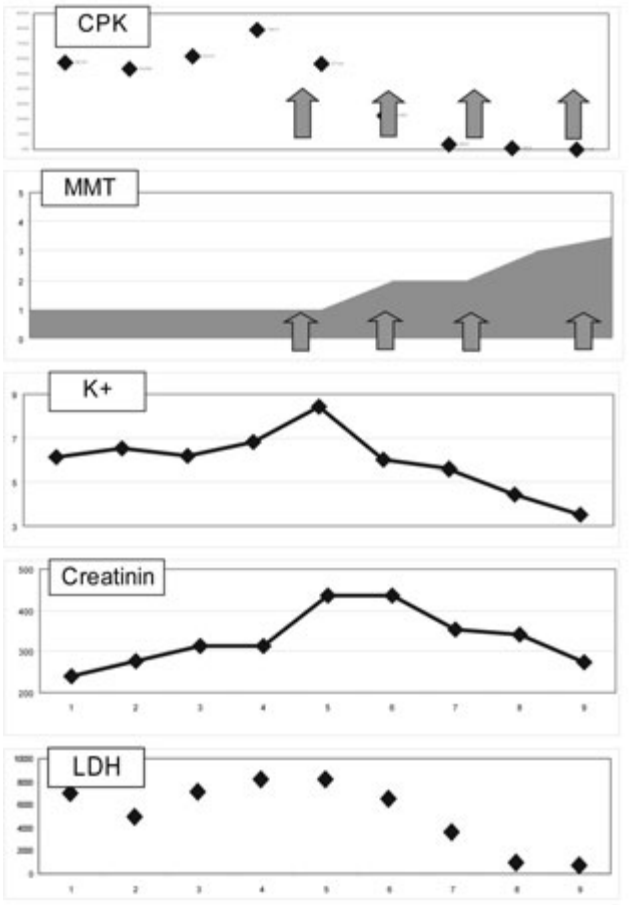
ЕМГ промени при болни с РМЛ не са описвани в наскоро в българската литература (1). При първия болен игловата ЕМГ е направена на 6-я ден от началото на оплакванията, при квадрипареза ММТ 1/5 за краката и 2,5/5 дистално за пръстите на ръцете, СРК 58103 U/L, K+ 6,14 mmol/l и креатинин 240 μmol/l. ЕМГ демонстрира силно намалени моторни единици, забавена проводимост по двигателните и моторни влакна от смесен тип, намалени до липсващи F-вълни от краката, без наличие на денервация. При втория болен не можа да се осъществи игленa електромиография и съответно да се докажат данни за миогенна увреда. Интересен е фактът, че не се демонстрират данни за миогенно заболяване, а за невrогенно и при двамата болни. Патогенетично заболяването е тежка миопатия, поради мембранни нарушения и разкъсване на напречнонабраздените мускулни влакна. Вероятно липсата на типични ЕМГ прояви при тези болни с хиперкалиемия, метаболитни нарушения и засягане и на ПНСД водят до заключение за полирадикулоневритна, а не чисто миогенна увреда (1).

Съществено за лечението на РМЛ е хидратирането на болния и борбата с хиповолемията, приложението на бикарбонати, манитол, поддържането на адекватна диуреза, мониториране на АКР, pH на урината (8). Има установени протоколи на лечение и поведение в различните етапи от РМЛ (3, 12, 16 - цитира R. Muthins, M.Meinninger. Trauma Servce: Rhabdomyolysis Algorithm. Oregon Health & Science University, Portland, Oregon 1998).

Стойността на СРК е необходимо да се следи на 8-12 часа до три последователно намаляващи стойности, диурезата на всеки час, pH на урината на 4 часа (3, 7, 16, 21). Ние проследявахме ежедневно ПКК, биохимията АКР, електролитите, диурезата и коагулационните показатели при нашия болен. Пикът на СРК при първия наш болен беше почти 80 000 (на 9-я ден от началото на оплакванията), като след втората хемодиализа този максимум започна за намалява, като почни достигна нормата на петия ден след 5-та, последна диализна процедура. Клиничното стабилизиране на паретичните явления (слабостта в проксималните мускули на крайниците) и дори лекото клинично подобрение на силата за ръцете беше наблюдавано при нарастване на стойностите на СРК от 50000 до 79610. между 7-10 ден от началото на симптомите.

При пациент №1 най-съществено за преодоляване на хиперкалиемията, миоглобинурията и ОБН беше провеждането на хемодиализа, както е показано на Фигура 1. Употребата на кортикостероиди при лечението на РМЛ е спорно и няма определена дозировка (8, 20, 27), от една страна те стабилизират лизозомните мембрани, задържат възпалителните процеси и клетъчната деструкцията, но от друга засилват катаболните процеси и регенерация на мускулите (23). При първия от нашите болни приложихме 5 дневно КС лечение от 120 мг венозно с добър ефект и паралелно с подобрение на слабостта.

Фигура 1. Графика на промените на СРК, LDH, K+, creatinin и мускулната сила за краката (ММТ – мануално мускулно тестуване) при болен №1 с РМЛ, под влияние на лечението и хемодиализата (ХД) във времето.



Фигура 1. Графика на промените на СРК, LDH, K+, creatinin и мускулната сила за краката (ММТ – мануално мускулно тестуване) при болен №1 с РМЛ, под влияние на лечението и процедури на хемодиализа (стрелките) във времето.

По отношение на опасността от коагулационни усложнения при РМЛ, при **пациент № 1** наблюдавахме спадане на ПТВ до 21%, и около 12 часа леко кървене от място на инжектиране върху кожата, по време на извършване на ХД (допълнително използване на хепарин) и профилактично приложение на хепарин (за профилактика на ДВТ при тежка парапареза и наднормено тегло, 2 х 2500 дневно) и плавикс 75 мг дневно. След тридневно спиране на херапина и плавикса хеморагиите спряха, ПТВ достигна 71% и терапията с плавикс, като профилактика на ИБС и стентовете, беше възобновена без усложнения. Като допълнително усложнение в лека степен при нашия пациент наблюдавахме развитие на т.нар. *Compartment*-синдром на ръцете, по-изразен за дясната ръка. Болният се оплакваше от болка, напрегнатост и подуване на тъканите на предмишницата от лакътя за пръстите. В литературата това се обяснява с притискане и оток на меките тъкани, поради оток и наличие на осмоларен градиент навътре към мускулите, повишено налягане между фасциите, намалено кръвоснабдяване и венозен застой (16). Дясната ръка на болния беше изпо-

лзвана за поставяне на вено-артериалния шънт, но с диуретичната терапия, компреси и ХД тези явления отшумяха, без да се стига до хирургична инцизия както се описва от други автори (18).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общата честота на смъртност при болни с РМЛ е приблизително 5%; въпреки че при всеки конкретен пациент това зависи от етиологията и допълнителната коморбидност (7, 16). Навременната диагноза, адекватното инфузионна лечение и проведените хемодиализни процедури са предпоставка за благоприятния изход при **пациент № 1**. Неблагоприятният изход при **пациент №2**, който е по-млад, е свързан с късното диагностициране на фудроянтно протичаща в последните дни туберкулоза, като инфекциозна причина за РМЛ, и късното му превеждане в отделение за реанимация и интензивни грижи. Развитието на сепсис, засягането на скелетната мускулатура и периферна нервна система при РМЛ и свързаните ОБН, метаболитни нарушения и напредващата полиорганна недостатъчност са комплексни причини в танатогенезата при този пациент.

Скелетните мускули се възстановят много добре, при минимални остатъчни нарушения, след успешно лекувана РМЛ, както това наблюдавахме при нашия пациент №1. Ето защо авторите обръщат специално внимание на ранното разпознаване на болестта и започване на агресивно лечение, като предпоставка за намаляване на смъртността и увеличаване честотата на преживяемост при РМЛ (4, 8, 9, 12, 16, 21, 27, 29).

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Петров, К. Костов, И. Иванов, И. Иванова. Остра рецидивираща идиопатична рабдомиолиза с принос на един случай и преглед на литературата. Основни проблеми в неврологията. 1994, под Ред. Е.Хаджипетрова. Пловдив, Полиграфия ЕАД, 188-190.
2. Berger RP, Wadowksy RM: Rhabdomyolysis associated with infection by Mycoplasma pneumoniae: a case report. Pediatrics 2000 Feb; 105(2): 433
3. Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. N Engl J Med 1990 Mar 22; 322(12): 825-9
4. Burke J, Seda G, Allen D, Knee TS. A case of severe exercise-induced rhabdomyolysis associated with a weight-loss dietary supplement. Mil Med. 2007 Jun; 172 (6):656-8.
5. Chariot P, Ruet E, Authier FJ, et al: Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. Neurology 1994 Sep; 44(9): 1692-6.
6. Clarkson PM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. Sports Med. 2007; 37(4-5):361-3.
7. Craig S. Rhabdomyolysis. November 30, 2006. E-Medicine.com
8. Dayer-Berenson L. Rhabdomyolysis: a comprehensive guide. ANNA J. 1994; 21:15–18.
9. Esnault VL, Nakhla M, Delcroix C, Moutel MG, Couturier O. What is the value of Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy for the etiological diagnosis of mild rhabdomyolysis? Clin Nucl Med. 2007 Jul; 32(7):519-23.
10. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine (Baltimore) 1982 May; 61(3): 141-52.
11. Goettsch WG, Heintjes EM, Kastelein JJ, Rabelink TJ, Johansson S, Herings RM. Results from a rosuvastatin historical cohort study in more than 45,000 Dutch statin users, a PHARMO study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006 Jul; 15(7):435-43.
12. Haskins N. Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care. Nurs Crit Care. 1998; 3:283–288.
13. Janssen van Doorn K, Pierard D, Spapen H. Acute renal dysfunction in salmonella gastroenteritis. J Clin Gastroenterol. 2006 Nov-Dec;40(10):910-2.Labidi J, Fdhila W, Battikh R, Ellouze S, Ben Abdelhafidh N, Louzir B, M'sadek F, Othmani S. Legionnaire's disease complicated by acute renal failure due to rhabdomyolosis: a case report. Med Mal Infect. 2006 Sep; 36(9):476-8.
14. Karcher C, Dieterich HJ, Schroeder TH Rhabdomyolysis in an obese patient after total knee arthroplasty. Br J Anaesth. 2006 Dec; 97(6):822-4.
15. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L: Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. Crit Care Med 2002 Oct; 30(10): 2212-5.
16. Laura M. Criddle. Rhabdomyolysis. Pathophysiology, Recognition, and Management. Critical Care Nurse Vol 23, No 6, Dec 2003: 14-32.
17. Makaryus JN, Catanzaro JN, Katona KC. Exertional rhabdomyolysis and renal failure in patients with sickle cell trait: is it time to change our approach? Hematology. 2007 Aug; 12(4):349-52.
18. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ: Crush injury and rhabdomyolysis. Crit Care Clin 2004 Jan; 20(1): 171-92.
19. Rehman J, Boglia J, Chughtai B, Sukkarieh T, Khan SA, Lewis R, Darras F, Wadhwa NK, Samadi DB, Waltzer WC. High body mass index in muscular patients and flank position are risk factors for rhabdomyolysis: case report after laparoscopic live-donor nephrectomy. J Endourol 2006 Sep;20(9):646-50.
20. Rosa NG, Silva G, Teixeira A, Rodrigues F, Araujo JA. Rhabdomyolysis. Acta Med Port. 2005 Jul-Aug;18(4):271-81.
21. Russell TA. Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. Nephrol Nurs J. 2000; 27:567–577.
22. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. J Am Board Fam Med. 2007 Jul-Aug;20(4):411-6
23. Sever SN. Crush syndrune. Rhabdomyolysis. pp. 70-75 Karger 2000
24. Sinert R, Kohl L, Rainone T, Scalea T: Exercise-induced rhabdomyolysis. Ann Emerg Med 1994 Jun; 23(6): 1301-6.

25.Singh U, Scheld WM: Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. Clin Infect Dis 1996 Apr; 22(4): 642-9.

26. Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. Ann Pharmacother. 2006 Jul-Aug; 40(7-8):1466-9
27. Visweswaran P, Guntupalli J: Rhabdomyolysis. Crit Care Clin 1999 Apr; 15(2): 415-28, ix-x.
28. Ward MM: Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. Arch Intern Med 1988 Jul; 148(7): 1553-7.
29. Watanabe N, Inaoka T, Shuke N, Takahashi K, Aburano T, Chisato N, Nochi H, Go K. Acute rhabdomyolysis of the soleus muscle induced by a lightning strike: magnetic resonance and scintigraphic findings. Skeletal Radiol. 2007 Jul; 36(7):671-5.

Адрес за кореспонденция:
Д-р М. Клисурски, дм
Клиника по неврология
УМБАЛ "Царица Йоанна" София
Ул. "Бяло море"№ 8, 1527 София
Тел: (02) 9432 –597 \ 160
E-mail to mklissurski@yahoo.com

Оригинални статии
КРЪВОСНАБДЯВАНЕ НА МОЗЪЧНИ ТРАНСПЛАНТАТИ

Йордан Панов
Клиника по неврохирургия МБАЛ "Царица Йоанна", София

SUMMARY

NEOVASCULARIZATION OF THE BRAIN'S GRAFTS

Y. Panov

The aim of this study was to investigate vascularization of the solid grafts and cell suspension after intraventricular and intracerebral transplantation.

MATERIALS AND METHODS: 106 Wistar rats weighing 200-250g are divided into 7 groups according to localization, volume and embryonic age of the transplant. Fragments and cell suspension of cells from subventricular zone of the brain to be used for transplantation were obtained from 15, 18, 21 day-old embryos. Histological and immunohistochemical examination was carried out 1 to 6 month after transplantation.

RESULTS: In brains without necrosis of the transplant we find neovascularization in 40-80% of the cases. In the peripheral portion of the graft, neovascularization is the result of two processes: ingrowths of capillaries from the recipient brain to the graft, and neoformation of capillaries from pre-existing graft's vessels. We investigated the expression of intercellular adhesion, which is obligatory condition for neovascularization of the intraventricular grafts.

CONCLUSION: The growth of new blood vessels contributes to graft survival. Alteration seems to be an important factor in the vascularization of cerebral grafts. Mediated via formation of artificial cavity or transependymal invasion alteration stimulates vascular endothelial growth factor secretion, which plays a crucial role in angiogenesis.

KEY WORDS: brain, transplantation, graft.

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ: Да се изследва васкуларизацията на солидни трансплантати и клетъчна суспензия след интравентрикулна и интрацеребрална трансплантация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД: 106 плъха Wistar с тегло 200-250г са разделени в 7 групи според локализацията, обема и ембрионалната възраст на трансплантата. Фрагменти и клетъчна суспензия от клетки от субвентрикулна зона на ембрионална мозъчна тъкан са получени от ембриони при заплождане на плъховете с отчитане на 15, 18, 21, /E15/, /E18/, /E21/ ден на бременността. Хистологично, хистохимично изследване е извършено 1 до 6 месеца след трансплантацията.

РЕЗУЛТАТИ: При развитие и диференциация на трансплантата в различните групи се откриват новообразувани кръвоносни съдове в 40 до 80% от случаите. В периферията на витални трансплантати неоваскуларизацията е резултат на два процеса: прорастване на капиляри от мозъка на реципиента към трансплантата и оформяне на капиляри от съществуващи съдове на присадъка. При интравентрикулни трансплантати задължително условие за неоваскуларизация е установената междуклетъчна адхезия. Заключение: Прорастването на нови кръвоносни съдове допринася за развитието на трансплантата. Алтерацията на мозъчната тъкан на реципиента е важен фактор за васкуларизацията на донорната тъкан. Предизвикана чрез оформяне на артифициална кухина или от трансепендималната инвазия, алтерацията стимулира секрецията на ендотелни васкуларни фактори имащи важна роля в ангиогенезата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: главен мозък, трансплантация, трансплантат.

През последните години се натрупаха експериментални данни за възможния положителен ефект от трансплантацията на стволови клетки при различни заболявания на нервната система. Диференциацията им в различни клетъчни типове и трофичното въздействие върху мозъка на реципиента, довежда до по-добро функционално възстановяване. Доказва се, че ангиогенезата в граничната зона на лезията и респективно на трансплантация, както и в самия трансплантат е от решаващо значение за преживяемостта на клетките (12). Изучаване на условията за постигане на по- добро кръвоснабдяване са в основата на успешната трансплантация.

ЦЕЛ

Да се установи наличието на новообразувани съдове в граничната зона донорна тъкан– реципиент при интравентрикулна и интрапаренхимна локализация на солидни трансплантати и клетъчна суспензия и условията за по-добра неоваскуларизация на трансплантатите.

МЕТОДИ

Като реципиенти са използвани 106 плъха Wistar с тегло 200- 250г. Ембрионална мозъчна тъкан е получена от ембриони при заплождане на плъхове с отчитане на 15, 18, 21, /E15/, /E18/, /E21/ ден на бременността с точност до 12 часа. Извършваше се лапаротомия под обща анестезия и ембрионите се отделяха в стерилни петрита в разтвор на Хартман. Под увеличение на операционен микроскоп се оформяха фрагменти от субвентрикулна зона. В част от експериментите, фрагментите се трансплантираха директно, а в останалите случаи се изготвяше клетъчно култивирана суспензия по стандартизиран протокол: Фрагментите се поставят в балансиран, темперирн солеви разтвор на Ханк. След двукратно промиване в същия разтвор токинга е поставена в среда на Исков с 10% фетален телешки серум. Суспензията е култивирана на 37 градуса в инкубатор в пластмасови матраци. За трансплантация е използвана х 5 микролитра клетъчна суспензия с концентрация на клетките 1000 000 на микролитър и виталност- 96%. Животните са разделени в 7 групи.

1Югрупа- интравентрикулна трансплантация- при 13 плъха, фрагменти от 5мм^3, 13 плъха - 10мм^3, Е21;

2 група- директна интрацеребрална трансплантация- при 15 животни, фрагменти от 2мм^3, Е18;

3 група- интрацеребрална трансплантация на клетъчна суспензия при 20 животни - 5 микролитра, Е21

4 група- интрацеребрална трансплантация в артифициална кухина- 11 плъха- 5 мм^3, Е21

5 група- интрацеребрална трансплантация в артифициална кухина- 15 плъха- 2 мм^3, Е18

6 група- интрацеребрална трансплантация в артифициална кухина- 10 плъха- 7 мм^3, Е15

7 група- интрацеребрална в артифициална кухина – 9 плъха- 7мм^3, Е 21

Техниката на трансплантация подробно е описана в предходни публикации (8,9). Хистологично, хистохимично, изследване е извършено 1 до 6 месеца след трансплантацията. Статистическа обработка е направена по метода за оценка на разликите между две честоти на поява при алтернативни съвокупности.

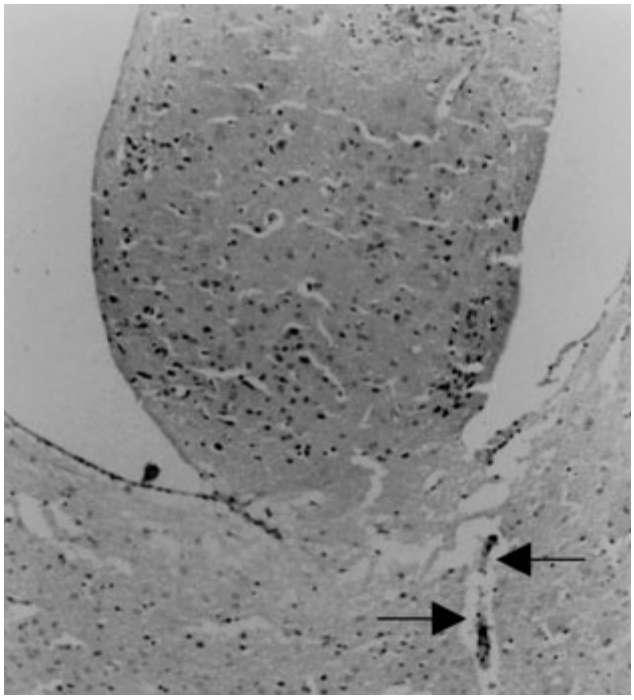
РЕЗУЛТАТИ

При развитие и диференциация на трансплантата общо в 60% от случаите се откриват новообразувани кръвоносни съдове. При интравентрикулните трансплантати такива съдове се откриват в зоната на адхезия и частична инвазия към стената на вентрикула, където липсва епендим /фиг.1/ при 23 животни или 80% от трансплантираните. Кръвоносни съдове се установяват и в дълбочина на трансплантата. При трансплантиране на малки обеми солидни трансплантати и клетъчна суспензия – 2 и 3 група, са откривани единични кръвоносни съдове в 40% от извършените трансплантации /фиг. 2/. Това са групите с най-нисък процент на новообразувани съдове, въпреки че технически трансплантациите са по-малко травматични в сравнение с останалите. В групите от четвърта до седма донорната тъкан е трансплантирана в артифициална кухина. Разликите са в обема и ембрионалната възраст на трансплантата. Не се установява статистически значима разлика по отношение на обем и ембрионална възраст на трансплантата и брой на новообразувани кръвоносни съдове на срез. Не се установява разлика и по отношение на преживяемостта на трансплантата в посочените групи. При трансплантациите в артифициална кухина резултатите са сходни- в 60% се откриват кръвоносни съдове в граничната зона на трансплантата /фиг 3,4/.

ОБСЪЖДАНЕ

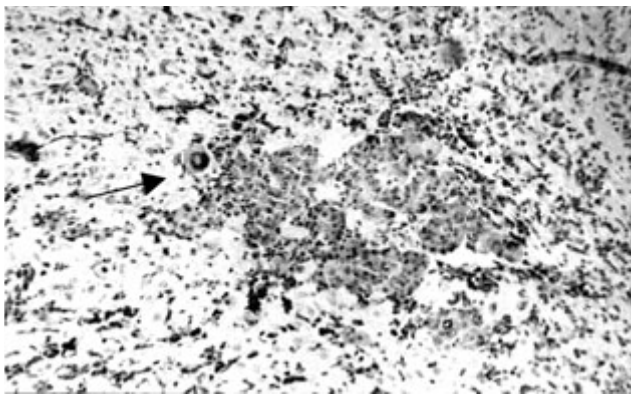
В случаите на успешна вентрикулна трансплантация приемаме, че епендимът е нарушен вторично, а не в резултат на травмата при проникването във вентрикула, тъй като адхезия наблюдавахме на много по-широка основа. Интравентрикулните трансплантати в нашата серия са най-големите витални трансплантати. Приемаме, че условията за това са свободното пространство за растеж и добрата неоваскуларизация. При липса на адхезия, солидните интравентрикулни трансплантати некротизират. Може да се допусне, че единични клетки остават витални изхранвани от ликвора, но явно това не е достатъчно за по- обемни трансплантати. По всяка вероятност малките - до 2 мм^3- витални трансплантати и единични донорни клетки се изхранват по съседство и без образуване на нови съдове. В тези случаи, обаче, не може да се разчита на евентуален функционален ефект поради малкия брой клетки спрямо необходимия. Техниката на трансплантиране в тези случаи обуславя минималната травма на мозъка на реципиента, но това се явява недостатък по отношение на неоваскуларизацията. Считаме, че основна причина за некрозата на трансплантата е невъзможността за своевременна васкуларизация, но в част от случаите тя е следствие на недостатъци във всички етапи на трансплантацията – от подготовката на донорната тъкан, техника на трансплантация и следоперативен период. Донорна тъкан с обем от 7мм^3 се явява граничен спрямо интракраниалните обеми на експерименталното животно. При опити за интрацеребрална трансплантация на по-големи обеми от 7мм^3 резултатите прогресивно се влошават. От една страна травмата е значителна, от друга кръвоснабдяването остава непълноценно.

Достатъчен ли е потенциалът на трансплатираната тъкан да образува кръвоносни съдове, които да навлизат в мозъчната тъкан на реципиента и от друга страна на мозъка на реципиента, който трябва да реваскуларизира трансплантата? При трансплантиране на суспензия от мозъчни стволови клетки в малък обем тази възможност е малка. От една страна няма достатъчна лезия на мозъчна тъкан , която да провокира неоваскуларизация , а от друга в самата клетъчна култура липсват прогениторни ендотелни клетки. Затова напоследък се правят опити за "обогатяване" на трансплантата с фактори повлияващи неоваскуларизацията. При поставяне на 14 дневна мезенцефална ембрионална тъкан за 6 дни в разтвор с еритропоетин и GDNF и последваща трансплантация се получава значително по- добра капилярна мрежа в трансплантата в сравнение с контролата (7). При автотрансплантация на аденохипофиза на 3 месечни плъхове под капсула на бъбрек се установява ангиогенеза в трансплантата, както и нововъзникнали съдове от бъбрека, но се установява и централна некроза, говореща за непълноценно кръвоснабдяване (6). Експериментът е приключил за 3 седмици - недостатъчно време за преценка на виталността на трансплантата. Ние считаме, че минималният срок за проследяване е един месец. в който или настъпва дегенерация на трансплантата или васкуларизиране и диференциацията му. Посочените по- горе експерименти показват наличието на собствен потенциал за неоваскуларизация на солидните трансплантати, и необходимостта от стимулиращи неоваскуларизацията фактори при трансплантация на суспензия от клетки. Съгласни сме с авторите, че хипоксията е основна причина за секрецията на васкуларен ендотелен растежен фактор. В нашите експерименти добри резултати са постигнати при големи солидни трансплантати депонирани в кухина – налице са двата основни фактора – както наличието на ендотелни клетки в трансплантата, от които се развиват кръвоносни съдове, така и достатъчната лезия на мозъка на реципиента активираща микроглията и астроцитите за освобождаване на ендотелини. В тези експерименти се до-

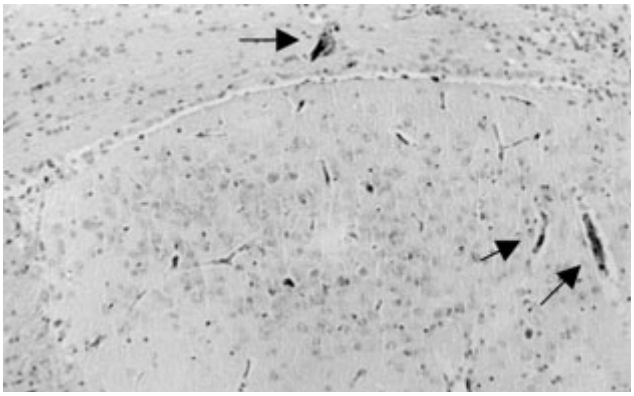


Фиг. 1 Интравентрикулен трансплантат- адхезия и частична инвазия към стената на вентрикула, оцв. ХЕ, ув. 40. Новообразуван съд показан със стрелки.

казва и добра виталност на трансплантата без некроза и за 6 месечен период на наблюдение. Противоречиви са данните от използването на кръвни стволови клетки при модели на мозъчни заболявания за постигане на неоваскуларизация. При трансплантация на периферни кръвни стволови клетки в исхемичен мозък на плъхове се установявя по- добра ангиогенеза и неврологично подобрение Авторите обясняват това с експресията на микроглия и бета 1 интегрини от стволовите клетки, но не и на невроналната им трансформация (10). Същото е становището и на (5) - костномозъчните стволови клетки се диференцират само до микроглия и периваскуларни клетки. Друг колектив (4) изследват поведението на костномозъчни прогениторни ендотелиални клетки в ЦНС- главен, гръбначен мозък и ретина. Не установяват участието им в новообразуването на кръвоносни съдове. Ендотелиални прогениторни клетки са изолирани от периферна кръв - CD34, Flk-1, или AC133 антиген- позитивни клетки, като се доказва тяхната концентрация

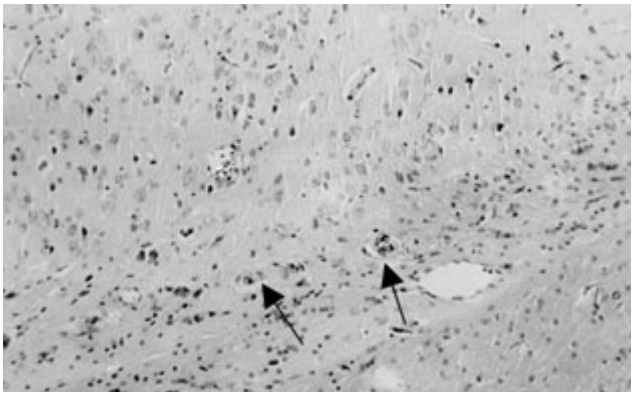


Фиг. 2 Интрацеребрална трансплантация на клетъчна суспензия- 5 микролитра, Е21 оцв. ХЕ, ув. 100. Кръвоносен съд показан със стрелка.



Фиг. 3 Интрацеребрален трансплантат, оцв.ХЕ, ув. 100. Кръвоносни съдове показани със стрелки.

в мястото на неоваскуларизация за различни органи (1). Това не е достатъчно да се приеме, че участват в неоваскуларизацията. Тези изследвания по-скоро охлаждат ентусиазма за масово приложение на костномозъчните стволови клетки в лечението на заболявания на ЦНС. Авторски колективи отново се обръщат, въпреки трудностите, към експерименти и начални клинични приложения на ембрионална нервна тъкан. Много добро развитие (3) на ембрионални нервни стволови клетки се до-



Фиг. 4 Интрацеребрална трансплантация. Гранична зона донор-реципиент с новообразувани съдове, оцв. ХЕ, ув. 100. Кръвоносни съдове показани със стрелки.

казва, както ин витро, така и ин виво. Установено е развитие на трансплантирани невони в лезия на моторна кора, както и по-добро възстановяване на моторен дефицит в сравнение с контролна група. Отново се потвърждават доказаните от 20 години предимства на ембрионалната нервна тъкан за реконструкция на мозъка. В прецизен експеримент (11) е демонстрирана добра реваскуларизация на пинеална жлеза след автотрансплантация в мозъчен паренхим. Авторите заключват, че солидният трансплантат със своите ненарушени междуклетъчни връзки и налични кръвоносни съдове облекчават този процес. Друг колектив (2) след серия експерименти използвайки невронална клетъчна култура от 15 дневен плъши мезенцефалон и човешки ендотелиален растежен фактор докладва, че неоваскуларизацията определя степента на преживяемост на трансплантата. Тези възгледи споделяме и ние след анализа на експерименталните постановки. Представянето на кръвоснабдени витални трансплантати, според нас е важно

доказателство за успеха на една интракраниална трансплантация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прорастването на нови кръвоносни съдове допринася за развитието на трансплантата. Алтерацията на мозъчната тъкан на реципиента е важен фактор за васкуларизацията на донорната тъкан. Предизвикана чрез оформяне на артефициална кухина или от трансепендималната инвазия, алтерацията стимулира секрецията на ендотелни васкуларни фактори имащи важна роля в ангиогенезата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asahara T, Kawamoto A. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. Am J Physiol Cell Physiol. 2004 Sep;287(3):C572-9.
2. Casper D, Engstrom SJ, Mirchandani GR, Pidel A, Palencia D, Cho PH, Brownlee M, Edelstein D, Federoff HJ, Sonstein WJ. Enhanced vascularization and survival of neural transplants with ex vivo angiogenic gene transfer. Cell Transplant. 2002;11(4):331-49
3. Chiba S, Ikeda R, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Takeno M, Nagafuchi H, Tadokoro M, Sekino H, Hashimoto T, Suzuki N. Anatomical and functional recovery by embryonic stem cell-derived neural tissue of a mouse model of brain damage. J Neurol Sci. 2004 Apr 15;219(1-2):107-17
4. Galimi F, Summers RG, van Praag H, Verma IM, Gage FH. A role for bone marrow-derived cells in the vasculature of noninjured CNS. Blood. 2005 Mar 15;105(6):2400-2. Epub 2004 Nov 30.
5. Hess DC, Abe T, Hill WD, Studdard AM, Carothers J, Masuya M, Fleming PA, Drake CJ, Ogawa M. Hematopoietic origin of microglial and perivascular cells in brain. Exp Neurol. 2004 Apr;186(2):134-44.
6. Lombardero M, Quintanar-Stephano A, Vidal S, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Scheithauer BW.Vascularization of rat pituitary autografts. J Anat. 2006 May;208(5):587-93
7. McLeod M, Hong M, Mukhida K, Sadi D, Ulalia R, Mendez I. Erythropoietin and GDNF enhance ventral mesencephalic fiber outgrowth and capillary proliferation following neural transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. Eur J Neurosci. 2006 Jul;24(2):361-70.
8. Panov Y , Thencheva Z., A modified approach to transplantation in the lateral ventricle of rats. Comptes rendus de L'Academie bulgare des Sciences 2005,(58) № 7 , 855- 860
9. Panov Y. Physiological limit of intracerebral transplantation in rats. Comptes rendus de L'Academie bulgare des Sciences 2006,(59) № 10 1083-1088
10. Shyu WC, Lin SZ, Chiang MF, Su CY, Li H. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34+) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. J Neurosci. 2006 Mar 29;26(13):3444-53.
11. Villegas J. Time course of angiogenesis in solid pineal autografts. Cell Tissue Res. 2004 Mar;315(3):349-59. Epub 2004 Jan 15
12. Wei L, Keogh CL, Whitaker VR, Theus MH, Yu SP. Angiogenesis and stem cell transplantation as potential treatments of cerebral ischemic stroke. Pathophysiology. 2005 Jul;12(1):47-62

Адрес за кореспонденция
Д-р Йордан Панов ДМ
Клиника по неврохирургия
МБАЛ „Царица Йоанна"
Ул. Бяло море № 8
1504 София

Описание на клиничен случай НЕВРОДЕГЕНЕРАЦИЯ С ОТЛАГАНЕ НА ЖЕЛЯЗО В МОЗЪКА (СИНДРОМ НА HALLERVORDEN-SPATZ)

Л. Трайков[1], Ш. Мехрабиан[1], М. Райчева[1], М. Петрова[1], Я. Желев[1], Огнян Кълев[2]
[1]Клиника по Неврология, МБАЛ "Александровска", Медицински Университет, София
[2]Лаборатория по Невропатология, Медицински Университет, София

SUMMARY

NEURODEGENERATION WITH BRAIN IRON A CCUMULATION (HALLERVORDEN-SPATZ)

L. Traykov, S. Mehrabian, M. Raycheva, M. Petrova, Y. Zhelev, O. Kalev

Department of Neurology, UH "Alexandrovska", Medical University, Sofia, Bulgaria

Laboratory of Pathology, Medical University, Sofia, Bulgaria

Neurodegeneration with brain iron accumulation, also known as a Hallervorden-Spatz syndrome, is a rare neurodegenerative autosomal recessive disorder characterized by dystonia, parkinsonism, and iron accumulation in the brain. Many patients with this disease have mutations in the gene encoding pantothenate kinase 2 (PANK2); these patients are said to have pantothenate kinase-associated neurodegeneration.

In this study we present the clinical and radiographic features of a Bulgarian patient with Hallervorden-Spatz syndrome. The patient is a 43 years old man. The first symptoms of mood disturbances, disorientation, social withdrawal and loss of motivation were noticed at the age of 28. About 6 years after the disease onset, gait troubles occurred accompanied with slowed movements. He had reduced spontaneous speech with changes in voice and speech. During the last years the complaints were with more rapid progression and the memory and orientation disturbances worsened, as well as the impossibility of managing with daily activities. A pigmentary degeneration of the retina was diagnosed. The neurological exam reveals an apathetic and bradykinetic man with severely impaired cognitive functions. He has dysphonia, dysarthria, dystonia with rigidly increased muscle tone in the right upper limb and pathologic reflex of Babinski in the right. The neuropsychological assessment shows severe dementia (MMSE =7). MRI of the brain shows a specific pattern of hyperintensity within the hypointense medial globus pallidus. A skin biopsy is performed aiming definitive neuropathological diagnosis based on electron microscopy findings. He has no familial history for similar disease, but positive familial history for pigmentary degeneration of the retina.

In conclusion, the diagnosis of neurodegeneration with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz syndrome) is reported on the basis of clinical and neuroimaging assessment as having atypical disease (later onset with slow progression). Although we are waiting for genetic results, the literature data show that a specific MRI pattern distinguishes patients with PANK2 mutations. This patient is the first case in Bulgaria of Hallervorden-Spatz syndrome.

KEY WORDS: Hallervorden-Spatz syndrome, clinical assessment, MRI and pathlogy findings

РЕЗЮМЕ

Невродегенерация с отлагана на желязо в мозъка, известен като синдром на Hallervorden-Spatz е рядко невродегенеративно заболяване с автозомно-ресцесивно унаследяване, характеризиращо с дистония, паркинсонизъм и акумулация на желязо в мозъка. Повечето пациенти имат мутации в ген, кодиращ пантотенат киназа 2 (PANK 2), които се диагностицират като пантотенат киназа-свързана невродегенерация. Представяме клинична и невроизобразяваща картина на български пациент с Hallervorden-Spatz синдром. Пациентът е 43 годишен мъж с прояви на дезориентация, промени в настроението, социално изолиране и липса на мотивация, дебютиращи на 28 годишна възраст. Шест години след началото на заболяването се появяват промени в походката и позата със забавяне на движенията, силно обедняване на речника и промени в гласа и говора. През последните години бързо прогресират нарушенията в паметта и ориентацията със затруднения в самостоятелното справяне с ежедневните дейности. Неврологичният преглед показва апатичен и брадикинетичен мъж с тежко нарушение в когнитивните функции. Налице е дисфония, дизартрия, дистония с ригидно повишен мускулен тонус в дясната ръка и патологичен рефлекс на Бабински в дясно. Невропсихологичното изследване открива тежък дементен синдром (MMSE =7). МРТ на главен мозък показва специфична картина с хиперинтензна зона заобиколен от хипоинтензен регион в медиален глобус палидус. Предприета е кожна биопсия с цел дефинитивна невропатологична диагноза на базата на електронномикроскопската находка. Пациентът няма фамилна обремененост по отношение на подобно невродегенеративно заболяване, но има фамилни данни за пигментозен ретинит.

В заключение, диагнозата „атипична форма" на Невродегенерация с отлагана на желязо в мозъка, известен като синдром на Hallervorden-Spatz се поставя на базата на клиничните данни (с по-късно начало и по-бавна прогресия). Въпреки че очакваме генетичните резултати, специфичната МРТ картина се наблюдава само при пациенти с мутации в PANK2. Този пациент е първият случай на Hallervorden-Spatz синдром в България

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Синдром на Hallervorden-Spatz, клинична картина, МРТ и невропатологични данни.

ВЪВЕДЕНИЕ

Невродегенерацията с отлагане на желязо в мозъка, известна още като синдром на Hallervorden-Spatz, е рядко невродегенеративно заболяване с прогресивен ход на

протичане, характеризиращо се с дистония, паркинсонизъм и натрупване на желязо в мозъка. Описано е от Hallervorden и Spatz през 1922г. (4). Поради неетични постъпки от страна на авторите през Втората световна война е предложено наименованието "невродегенерация с отлагане на желязо в мозъка" (7). Повечето пациенти имат мутации в ген, кодиращ пантотенат киназа 2 (PANK2) с автозомно-ресцесивно унаследяване. Този ген е локализиран върху 20p13 хромозома и е открит през 2001 г. (11,15). Тези случаи се диагностицират като „пантотенат киназа-свързана невродегенерация". Предполага се, че PANK2 мутациите водят до изчерпване на коензим А, асоциирано с дефектна биосинтеза на мембраната. Акумулираният цистеин образува комплекси с желязото, което предизвиква оксидативно увреждане на мозъка (7).

Диагнозата „Синдром на Hallervorden-Spatz" включва разнообразен спектър от клинични представяния, които имат обща невродегенеративна картина и отлагане на желязо в мозъка. Различават се типични и атипични форми на заболяването. Оригиналната класическа форма се представя с ранно начало и бърза прогресия. Дебютът й е в детска възраст (средно 3.4±3г. в диапазон 0.5-12) с прогресивен ход и прояви на дистония, дизартрия и ригидност, завършвайки с бърз фатален изход. Съпътстващ симптом може да бъде пигментозна дегенерация на ретината. Отлагането на желязо в базалните ганглии е ясно изразено на МРТ изследване и постмортем. При „атипичните" форми на Синдромът на Hallervorden-Spatz, дебютът на заболяването е по-късно (13.7±5.9г. с диапазон 1-28) и прогресията е по-бавна и по-вариабилна, съпроводена с отлагане на желязо в базалните ганглии. Откриват се мутации на PANK 2 гена при всички пациенти с класическа форма на заболяването и при една трета от пациентите с атипична форма (2,6,8,9).

Критериите за поставяне на диагнозата „Синдром на Hallervorden-Spatz"са следните (12):

задължителните симптоми са начало през първите две декади, прогресивен ход и екстрапирамидни белези. Подкрепящите симптоми са пирамидни белези, прогресивни когнитивни нарушения, МРТ данни за „очи на тигър", гърчове, пигментозен ретинит и оптична атрофия, фамилна обремененост, откриване на абнормни цитозоми в циркулиращи лимфоцити и сини хистиоцити в костния мозък (таблица 1).

Дефинитивната диагноза се поставя с генетична верификация или постмортем. Хистопатологично се наблюдават кафяви пигментации на глобус палидус и субстанция нигра. Железни гранули се откриват в неврони, микроглиални клетки и дори екстрацелуларно. Наличие на сфероидни телца, като аксонални израстъци и понякога вътреклетъчни включвания с алфа-синуклеин (10,15).

Целта на нашето проучване е изследване на фенотипа на български пациент с атипична форма на „Синдром на Hallervorden-Spatz". Проведени са подробни клинични, невропсихологични изследвания, МРТ на главен мозък, офталмологична консултация и генетично тестуване.

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациент на 43 години с основно образование, хоспитализиран в клиниката по неврология на МБАЛ "Александровска" през април 2007г по повод когнитивни и двигателни нарушения. От 13-14 годишна възраст е с намаление на зрението, с прогресивен характер. Работил е като шофьор. От 30 годишна възраст се появяват характерови промени, като потиснатост, липса на желание и интереси, апатия, социално изолиране, пренебрегване на външния вид. От 2002г е освободен от работа, настъпват прогресивни паметови нарушения и нарушение в ориентацията. Близките забелязват забавяне на движенията и забавяне на мисловния процес. От 2003г се появяват силно обедняване на речника, промени в гласа и говора, промени в походката и позата, прогресивно отслабване с около 40 кг, поява на "желязна маска", затруднения в самостоятелното справяне с ежедневните дейности. В момента има нужда от помощ и надзор при изпълнение на всички ежедневни дейности, включително и при поддържането на собствения тоалет.

През 2003 г се доказва диагнозата дегенерацио ретине пигментоза, двустранна катаракта. Тогава получава решение на ТЕЛК- първа група инвалидност без право на придружител на базата на офталмологичен преглед и данни за деменция от проведена консултация с психиатър (не са проведени невропсихологични и невроизобразяващи изследвания).

При пациент не се установява фамилна обремененост по отношение на неврологични заболявания. Баща му е имал пигментозна дегенерация на ретината. Близките съобщават за силно намаление на зрението при чичото и бабата на пациента по бащина линия.

От неврологичния статус се установява апатично-адинамичен мъж със силно намаление на зрението и съмнение за вертикална погледна пареза; дисфония и дизартрия; отслабени СНР, повече в горните крайници (Л>Д); впечатление за Бабински в дясно; изразена брадимимия, брадикинезия, леко приведена поза, леки дистонични прояви с гримасничене, лека ригидност в дясната ръка, синкинезиите не са съхранени; атактична походка на широка основа. Тежко изразен дементен синдром (MMSE=7).

Параклиничните изследвания, TSH, вит B12, фолиева киселина, нивото на церулоплазмин и мед в кръв и урина

Таблица 1. Клинична картина на типична и атипична форма на „пантотенат киназа свързана невродегенерация"

Клинична картина	Класическа форма	Атипична форма
Дебют	първа декада, ранна прогресия	Втора или трета декада, бавна прогресия
Основна неврологична картина	екстрапирамидни прояви, кортико-спинално засягане	Говорни нарушения, психиатрични прояви, ЕП-прояви, кортико-спинално засягане
Пигментозна ретинопатия	Много често	Рядко
Ход на протичане	Загуба на възможност за придвижване за 10-15 години	Загуба на възможност за придвижване за 15-40 години
МРТ данни	Очи на тигър	Очи на тигър

са в границата на нормата. Серологични изследвания в насока HIV, сифилис и херпесни вируси (серум и ликвор) са отрицателни. Общото изследване на ликвора показва леко кървав ликвор, Ер 7.3 х 10/9 /л; Лев 6 х 10/6; Белтък 0.77 г/л. Ликворната електрофореза е с данни за силно увеличени алфа-2 и гама глобулини.

Екстракраниална и транскраниална доплерова сонография са в норма.

КТ на главен мозък документира изразена коровa атрофия, предимно в лява темпорална област. МРТ на главен мозък (фигура 1) показва системна паренхимна атрофия, дилатирани са арахноидните пространства по конвекситета и вентрикулната система. Дискретни хиперинтензни фокуси във FLAIR от базалните ядра; подчертано хипоинтензни сигнали в двата глобус палидус тип „очи на тигър". ЕЕГ открива леки към умерено изразени бавновълнови промени. ЕМГ изследване показва нормална скорост на провеждане по изследваните нерви на ръце и крака. Ехокардиографията е с данни за леки дегенеративни промени по клапите.

Невропсихологичното изследавне установява тежък дементен синдром (MMSE=7). Вербалната епизодична памет е тежко нарушена. Умерено е нарушена ориентацията за време и място. Езиковата комуникация е тежко нарушена, като водещият дефицит е в разбирането, налице е и аграфия, акалкулия и тежка апраксия. Напълно несамостоятелен и апатичен.

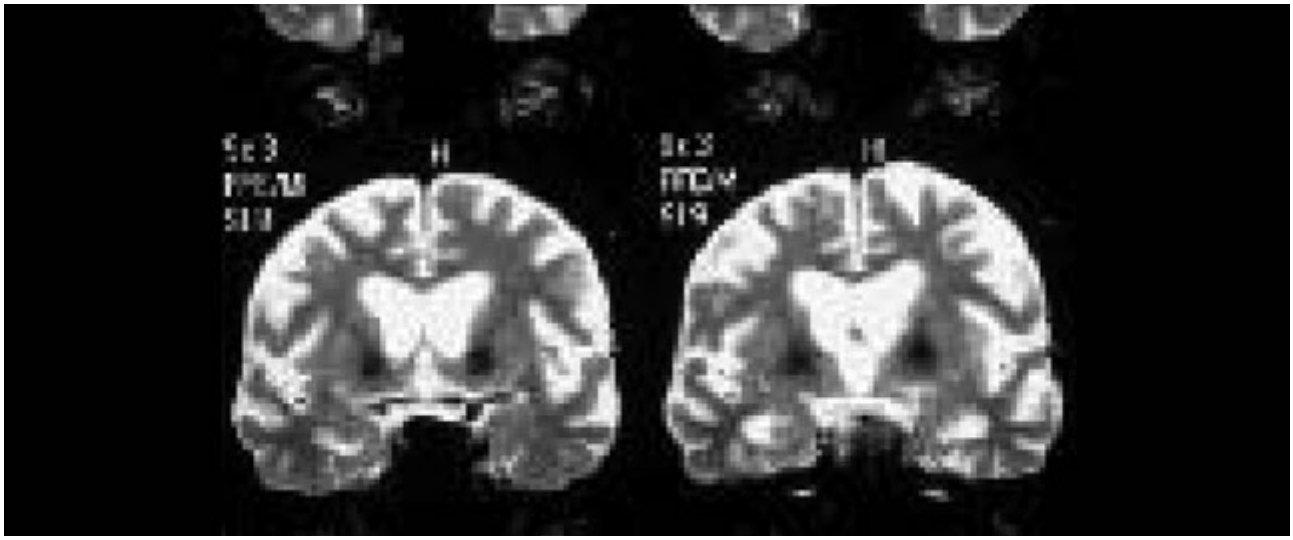
Проведена е консултация с неврофталмолог с данни за птеригиум верум на преден очен сегмент в дясно. Лещата е мътна и трудно се оглеждат очните дъна. Папилите са с ясни очертания и с дегенерация на ретината. Отоневрологичнта косултация открива централен вестибуларен синдром.

Направена е кожна биопсия от дясна длан с цел попадане на участък, близо до потни жлези, богат на нервни окончания. На полутънкия хистологичен срез, изготвен от капсулата за електронно микроскопско изследване се наблюдават мастни жлези и околна съединителна тъкан на дермата. Визуализирането на оточни нервни окончания (сфероиди) е възможно само електронномикроскопско. Очакват се резултатите от генетичния анализ и електронномикроскопско потвърждение на диагнозата.

ОБСЪЖДАНЕ

Представяме случай на пациент с „атипична" форма на синдром на Hallervorden-Spatz, характеризиращ се с късно начало и сравнително бавна прогресия, наличие на тежка деменция и поведенчески разстройства като водеща клинична картина и пигментозен ретинит, екстрапирамидни белези, дистония, дизартрия и атаксия, МРТ данни за типично ангажиране на базалните ядра тип "очи на тигър", церебрална и церебеларна атрофия. Нашият случай представлява интерес в насока рядко невродегенеративно заболяване, което е открито за първи път в България.

Проведени мащабни клинични и невроизобразяващи изследавния при пациенти със синдром на Hallervorden-Spatz (7) и съпоставяне с данните от генетичните анализи показват, че всичките болни с типична и атипична форма на заболяването, които имат МРТ данни за специфични промени тип «очи на тигър» са носители на мутация в PKAN 2 гена и обратно, този специфичен белег не е открит при нито един от пациентите, които не са носители на мутация. От друга страна, между пациентите с атипична клинична картина на заболяването, тези които са носители на мутация са с по-чести поведенчески разстройства и говорни нарушения отколкото тези без мутация (7,13,14). Спорадичният характер на нашия случай, който е в подкрепа на авозомно-ресцесивното унаследяване, МРТ данните и силното присъствие на поведенчески и говорни/езикови нарушения, подкрепят диагнозата „пантотенат киназа-свързана невродегенерация", дори преди генетичната верификация на случая. Генетичната верификация ще допринесе и за възможност за терапевтична интервенция, поради факта, че повечето пациенти с атипична форма и „пантотенат киназа-свързана невродегенерация" имат погрешно смислова мутации и е възможно да имат резидуална активност на пантотенат киназа 2. Съществува хипотеза за забавяне на симптомите чрез добавка на пантотенат (вит В5), който може частично да компенсира де-



Фигура-1 МРТ на главен мозък на пациента.

фицита на този ензим.

Наличието на пигментозната ретинопатия налага отделна дискусия при нашия пациент, още преди генетичното верифициране на случая. Пигментозната ретинопатия е рядък, ранно появяващ се симптом при атипичната форма на заболяването. От друга страна, при нашия пациент наличието на самостоятелна положителна фамилна обремененост за пигментозна ретинопатия води до съмнение за съпътстваща наследствена пигментозна ретинопатия независимо от синдрома Hallervorden-Spatz. По тази причина е предвиден генетичен анализ и в насока наследствена пигментозна ретинопатиия.

От голямо значение е да се установи спецификата на клиничните синдроми с деменция и/или двигателни разстройства в съответствие с невропатологичната диагноза на дадено невродегенеративно заболяване. Клиничната диференциална диагноза често е много трудна, защото един и същ клиничен дементен синдром може да се наблюдава при няколко заболявания. В случая, невроизобразяващите методи са основен инструмент за поставяне на диагнозата, в съчетание с клиничните данни и генетичните изследвания. Още повече, че МРТ промените понякога настъпват преди появата на симптомите. Има съобщение на МРТ данни за типично ангажиране на базалните гангли при пресимптоматични роднини на засегнати пациенти (7).

Пантотенат киназа-свързаната невродегенерация е едно от трите екстрапирамидни заболявания, асоциирани с повишено отлагане на желязо в мозъка. Другите две са невроферитинопатията с мутация в леко верижния феритин ген и ацерулоплазминемия с мутация в гена за церулоплазмин, но и двете са с дебют в зряла възраст и могат да се диференцират от пантотенат-киназа свързаната невродегенерация на базата на клинични прояви, МРТ данни и генетично тестуване (1,7).

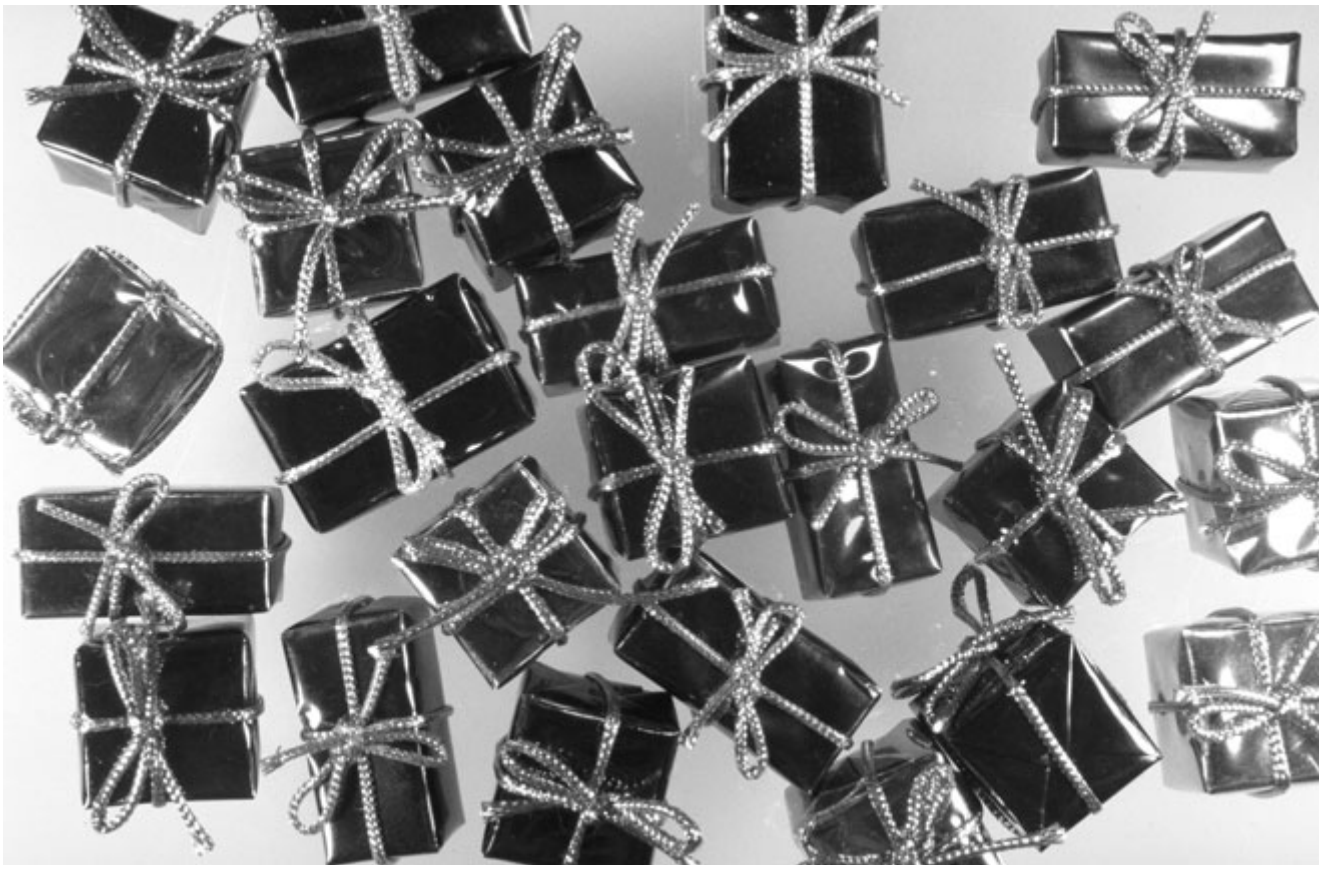
В заключение, описваме случай с атипична форма на „Синдром на Hallervorden-Spatz" с късно начало, бавна прогресия с типично ангажиране на базалните ганглии тип „очи на тигър", в съчетание с деменция, поведенчески разстройства и пигментозна ретинопатия. Това е първият случай на „Синдром на Hallervorden-Spatz" в България. Пациентите, които са с атипична форма на заболяването, придружени от говорни, езикови и поведенчески нарушения и МРТ данни за „очи на тигър" подлежат на генетично тестуване за мутации в PANK 2 гена. Резултатите, получени от молекулярно генетичните изследвания, откриват перспектива и за по-ефикасно терапевтично въздействие.

Благодарности

По-голямата част от средствата за осъществяване на диагностичния план бяха осигурени по проект „Мултидисциплинарно проучване за скрининг, диагностика и когнитивна рехабилитация на невродегенеративните заболявания с дементен синдром в България" за 2006 г., финансиран от ректората на Медицински Университет-София.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clement, F., Devos, D., Moreau, C., Coubes, P., Destee, A., Defebvre, L. Neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical, radiographic and genetic heterogeneity and corresponding therapeutic options. Acta Neurol Belg., 1, 2007, 107, 26-31.
2. Coppeto, J.R., Lessell, S. A familial syndrome of dystonia, blepharospasm, and pigmentary retinopathy. Neurology, 1990, 40, 1359-1363.
3. Feliciani, M., Curatolo, P.Early clinical and imaging (high-field MRI) diagnosis of Hallervorden-Spatz disease. Neuroradiology, 3, 1994, 36, 247-248.
4. Hallervorden, J., Spatz, H.. Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra. Z Gesamte Neurol Psychiatr, 1922;79:254-302.
5. Halliday, W. The nosology of Hallervorden-Spatz disease. J Neurol Sci, 1995,134:Suppl:84-91.
6. Hayflick, S.J., Westaway, S.K., Levinson, B., Zhou, B., Johnson, M.A., Ching, H.K., Gitschier, J. Genetic, Clinical, and Radiographic delineation of Hallervorden Spatz Syndrome. N Engl J Med, 1, 2003, 348, 33-40.
7. Hickman, S.J., Ward,N.S., Surtees, R.A., Stevens, J.M., Farmer, S.F. How broad is the phenotype of Hallervorden-Spatz disease. Acta Neurol Scand., 3, 2001, 103, 201-203.
8. Jankovic, J., Kirkpatrick, J.B., Blomquist, K.A., Langlais, P.J., Bird, E.D. Late-onset Hallervorden-Spatz disease presenting as familial parkinsonism. Neurology, 1985, 35, 227-234.
9. Koeppen, A.H., Dickson, A.C. Iron in the Hallervorden-Spatz syndrome.Pediatr Neurol, 2, 2001, 25, 148-155.
10. Kuo, Y.M., Hayflick, S.J., Gitschier, J. Deprivation of pantothenic acid elicits a movement disorder and azoospermia in a mouse model of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. J Inherit Metab Dis., 3, 2007, 3, 30, 310-317.
11. Porter-Grenn, L., Silbergleit, R., Mehta, B.A.Hallervorden-Spatz disease with bilateral involvement of globus pallidus and substantia nigra: MR demonstration.J Comput Assist Tomogr, 6, 1993, 17, 961-963.
12. Swaiman, K.F. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. Arch Neurol, 1991, 48, 1285-1293.
13. Tiamkao, S., Nitinavakarn, B., Jitpimolmard, S. Hallervorden-Spatz syndrome in two siblings diagnosed by clinical features and magnetic resonance imaging.J Med Assoc Thai., 12, 2000, 83, 1535-1540.
14. Vinod Desai, S., Bindu, P.S., Ravishankar, S., Jayakumar, P.N., Pal, P.K. Relaxation and susceptibility MRI characteristics in Hallervorden-Spatz syndrome.J Magn Reson Imaging., 4, 2007, 25, 715-720.
15. Zhou, B., Westaway, S.K., Levinson, B., Johnson, M.A., Gitschier, J., Hayflick, S.J.. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. Nat Genet, 2001, 28, 345-349.



Весела Коледа
и Успешна Нова 2008 Година!

Merry Christmas
and a Happy New Year!