Българска Неврология
Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Алексиев А.	София	Alexiev A.	Sofia
Балдаранов Д.	София	Baldaranov D.	Sofia
Божинов Ст.	Плевен	Bojinov St.	Pleven
Божинова В	София	Bojinoba V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Василева Т.	Пловдив	Vassileva T.	Plovdiv
Ганева Г.	София	Ganeva G.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Герасимов Б.	София	Gerassimov B.	Sofia
Гозманов Г.	Пловдив	Gozmanov G.	Plovdiv
Григорова О.	София	Grigorova O.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Манчев И.	Ст.Загора	Manchev I.	St. Zagora
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланов И.	София	Milanov I.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Минчев Д.	Варна	Minchev D.	Varna
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Райчева М.	София	Raycheva M.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хавезова Л.	Варна	Havezova L.	Varna
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Чалъкова Н.	Пловдив	Chalakova N.	Plovdiv
Чернинкова С.	София	Charninkova S.	Sofia
Шотеков П.	София	Shotekov P.	Sofia
Янчева С.	София	Yancheva S.	Sofia

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ:
И. Миланов, П. Стаменова, И. Велчева

EDITOR IN CHIEF:
I. Milanov, P. Stamenova, I. Velcheva

СЕКРЕТАР:
М. Даскалов

SECRETARY:
M. Daskalov

Publisher Color Studio®

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Невропогия е официален орган на Сдружение „Българско дружество по невропогия“ и публикува статии от всички области на невропогията. 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 невропогия
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

СЪННА АПНЕЯ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ
С. Спасова, Ф. Алексиев, Е. Вавpек, М. Миланова . .136

TEBOKAN® Е ЕФЕКТИВНА АЛТЕРНАТИВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЛЕКА ДО ТЕЖКА ФОРМА НА ДЕМЕНЦИЯ ОТ АЛЦХАЙМЕРОВ, СЪДОВ ИЛИ СМЕСЕН ТИП С ЯСНОТО ПРЕДИМСТВО - ОТЛИЧЕН ПРОФИЛ НА БЕЗОПАСНОСТ И ПОНОСИМОСТ
П. Стаменова, М. Миланова 141

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

КОРЕЛАЦИИ МЕЖДУ MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE И EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE ПРИ БОЛНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
М. Клисурски, К. Кметска, Й. Докова 145

ПОСТУРАЛНА СТАБИЛНОСТ НА ПАЦИЕНТИ С ОСТРА ЕДНОСТРАННА ПЕРИФЕРНА ВЕСТИБУЛОПАТИЯ
К .Стамболиева, Г. Ангов 149

ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ И НЕВРОНАВИГАЦИЯ ПРИ ГЛИОМИ В ОПЕРКУЛАРНАТА ОБЛАСТ НА ДОМИНАНТНАТА ХЕМИСФЕРА
Т. Шамов, Ал. Петков, Т. Ефтимов, Д. Дилков 153

КЪМ ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА НЕВРОГЕННОТО И СЪДОВО CLAUDICATIO INTERMITTENS
М. Клисурски,, М. Даскалов 157

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ПРОГРЕСИРАЩ РУБЕОЛЕН ПАНЕНЦЕФАЛИТ. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР С ОПИСАНИЕ НА ЕДИН СЛУЧАЙ
А. Бочева, О. Григорова, Р. Калпачки, Г. Ангов 162

ПЪРВИЧНА ПРОГРЕСИВНА АФАЗИЯ. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗ С БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР.
И. Димитров, Н. Делева, Б. Иванов 168

ИНФОРМАЦИИ

XI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ

14-16 МАЙ 2009 , СОФИЯ, НДК 170

LAUDATIO 171

ПРОФ. КОСТА ЗАИМОВ В КРАЯ НА 9-ТОТО МУ ДЕСЕТИЛЕТИЕ
Н.Килимов 172

CONTENTS

REVIEWS

SLEEP APNEA AND METABOLIC SYNDROME
S. Spasova, F. Aleksiev, V. Vavrek, M. Milanova 136

TEBOKAN® IS EFFECTIVE IN TREATMENT OF MILD TO MODERATE DEMENTIA OF ALZHEIMER'S, VASCULAR OR MIXED ORIGIN WITH A CLEAR ADVANTAGE – EXCELLENT SAFETY AND TOLLERABILITY

P. Stamenova, M. Milanova 141

ORIGINAL PAPERS

CORRELATIONS BETWEEN MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE AND EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE
M. Klissurski, K. Kmetska, Y. Dokova 145

POSTURAL STABILITY OF PATIENTS WITH ACUTE PERIPHERAL VESTIBULOPATHY
K. Stambolieva, G. Angov 149

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION AND NEURONAVIGATION ON OPERCULAR GLIAL TUMORS IN THE BOMINANTBRAIN HEMISPHERE
T. Chamov, A. Petkov, T. Eftimov, D. Dilkov 153

CONSIDERING DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEUROGENIC AND VASCULAR INTERMITTENT CLAUDICATION
M. Klissurski, M. Daskalov 157

CASE REPORT

PROGRESSIVE RUBEOLOA PANENCEPHALITIS

A. Bocheva, O. Grigirova, R. Kalpatchki, G. Angov . . .162

PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH ALZHEIMER'S DISEASE
I. Dimitrov, N. Deleva, B. Ivanov 168

INFORMATION

XI NATIONAL CONGRESS OF NEUROLOGY

14-16 MAY 2009 SOFIA 170

LAUDATIO 171

PROF. KOSTA ZAIMOV AT THE END OF HIS 90S
N.Kilimov 172

Обзор
СЪННА АПНЕЯ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

С. Спасова, Ф. Алексиев, Е. Ваврек, М. Миланова
УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ", Клиника по неврология, София

SUMMARY

SLEEP APNEA AND METABOLIC SYNDROME

S. Spasova, F. Aleksiev, V. Vavrek, M. Milanova

Modern lifestyle has generated several disorders. Sleep deprivation is known to cause glucose intolerance and snoring. Snoring and excessive daytime sleepiness are prominent symptoms of obstructive sleep apnea (OSA). Obesity is closely linked to OSA and diabetes. OSA itself can lead to diabetes. Although OSA is common in obese subjects, it is also observed in normal and low body weight subjects. Interesting close relationship exists between sleep, OSA, obesity, insulin resistance and metabolic syndrome. It is time that we closely attend to this relationship for better management of metabolic syndrome.

KEYWORDS: Metabolic syndrome, obesity, obstructive sleep apnea, type 2 diabetes.

РЕЗЮМЕ

Съвременният начин на живот има като резултат развитието на различни сънни нарушения. Лишаването от сън (сънната депривация) води до глюкозна нетолерантност и хъркане. Хъркането и ексцесивната дневна сънливост са характерни симптоми за обструктивната сънна апнея (ОСА). Затлъстяването е пряко свързано с ОСА и диабета. ОСА сама по себе си може да доведе до развитие на диабет. Въпреки че ОСА превалира основно сред пациенти със затлъстяване, се наблюдава също и при нормални и с по-ниско тегло пациенти. Съществува интересна взаимовръзка между съня, ОСА, затлъстяването, инсулиновата резистентност и метаболитния синдром. Време е да се обърне внимание на тази връзка за по-добро справяне с метаболитния синдром.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Метаболитен синдром, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, тип 2 диабет.

СЪННА АПНЕЯ

ДЕФИНИЦИЯ

ОСА най-често се характеризира с повтарящи се епизоди на прекъсване или намаляване на въздушния поток, предизвикани от колабиране на горните дихателни пътища по време на сън (1). Това води до хипоксемия и намаление на кислородната сатурация, както и до фрагментация на съня в резултат на чести събуждания и последваща сънна депривация. Тежестта на ОСА се оценява на базата на броя апнеи и хипопнеи за 1 час сън (апнея/хипопнея индекс, АХИ) и на нивата на кислородна десатурация (2). Когато се дефинира като АХИ >5, разпространението на ОСА в общата популация се оценява съответно на 24% и 9% сред мъжете и жените на средна възраст (3). ОСА ще бъде дискутирана по-надолу в контекста на нейното въвличане при развитието на индивидуалните компоненти на метаболитния синдром, включващи инсулинова резистентност.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА СЪННАТА АПНЕЯ

Основната част от пациентите с ОСА демонстрират обструкция на горните дихателни пътища (ГДП) на нивото на мекото небце (назофаринкс) или на нивото на езика (орофаринкс). Скорошни проучвания показват че едновременно се въвличат анатомични и невромускулни фактори. Анатомични фактори като увеличени сливици, макроглосия или абнормна позиция на горната и долната челюст, са предиспозиция за колапс на ГДП (4).

Невромускулната активност на ГДП , включително рефлексната, намалява по време на сън. Това намаляване може да бъде по-изразено при пациенти с ОСА. Отслабеният вентилаторен моторен отговор от страна на мускулите на ГДП се счита за критичното инициращо събитие, водещо до последваща обструкция. Този ефект е по-изразен при пациенти с предиспозиция към колапс на ГДП поради анатомични особености (4).

Добре известно е че централно обусловената дихателна нестабилност допринася за развитието на централни сънни апнеи , което е много често при пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност (5).

СИМПТОМИ НА СЪННАТА АПНЕЯ

Те могат да бъдат разделени на дневни и нощни. Към дневните спадат: ексцесивна дневна сънливост; сухота в устата след събуждане, проблеми с концентрацията, проблеми в семейството и работата, бързо покачване на теленото тегло, повишено кръвно налягане, депресия и раздразнителност (6).

Нощните симптоми се проявяват с шумно хъркане, чести епизоди от спиране на дишането по време на сън (често пациента няма представа за този симптом-обикновено неговият партньор съобщава за това), нощни пристъпи на задушаване, тежко дишане, често нощно уриниране (никтурия), неосвежаващ сън и намалено либидо (6).

Сънната апнея е животозастрашаващо състояние изискващо незабавно медицинско внимание. Рисковете от недиагностицираната ОСА включват сърдечни усложнения (аритмии, хипертония) и инсулти. В допълнение, ОСА причинява дневна сънливост имаща за резултат пътно-транспортни инциденти, намалена продуктивност и нарушени социални взаимоотношения. Доказването на ОСА става с изследване на съня- полисомнография. То включва мониториране на мозъчната активност, мускулния тонус, очните движения, нивото на кислорода в кръвта, сърдечната дейност, и др. (6).

Лечението на ОСА е основно със CPAP (Continuous Positive Airway Pressure - постоянно положително налягане в дихателните пътища). Посредством CPAP се подава въздух под постоянно налягане в носа чрез назална маска, което поддържа дихателните пътища отворени и незапушени по време на сън и предотвратява настъпването на апнеи и хипопнеи (6).

ЗАБОЛЯВАЕМОСТ И СМЪРТНОСТ

В литературата са представени данни че риска от повишена смъртност е по- висок при пациенти с апнея-хипопнея индекс (АХИ) по-голям от 20/ час в сравнение с тези с АХИ под 20/ч. Системната артериална хипертония се наблюдава при 50- 70 % от пациентите с обструктивна сънна апнея (ОСА). Няколко големи проучвания демонстрират че ОСА е рисков фактор за раз-

витие на хипертония независимо от затлъстяването, възрастта, приема на алкохол и тютюнопушенето (7).

Добре известно е, че пациентите с ОСА имат по- висок риск за развитие на мозъчен или миокарден инфаркт.

Сред многото потенциални патогенетични връзки между ОСА и кардиоваскуларните усложнения, най-голямо внимание се обръща на повишената симпатикова активност и промените във водно-електролитния метаболизъм. Установени се повишени нива на норадреналина и активация на симпатикуса не само по време на сън с апнеични епизоди, но и през цялото време на бодърстването. Посочва се че лечението с CPAP- апарат редуцира и нормализира кръвното налягане и норадреналиновите нива дори след 7-дневно лечение (7).

МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

ДЕФИНИЦИЯ

Метаболитният синдром представлява съвкупност от няколко свързани помежду си рискови фактори от метаболитен произход, за които се счита, че увеличават риска за кардиоваскуларни заболявания. Все още не е ясно дали това е резултат от множество подлежащи рискови фактори или има единична причина (8).

Според определението на СЗО за поставяне на диагнозата метаболитен синдром е необходимо да са налице захарен диабет, нарушена гликемия на гладно или нарушен глюкозен толеранс. Към това състояние следва да са добавени поне 2 от следните нарушения:

абдоминален обезитет – отношение талия/ханш за мъже > 0.9 и за жени >0.85;

повишени нива на триглицеридите >1.7 mmol/ L или понижени нива на HDL за мъже < 0.9 mmol/L и за жени < 1.0 mmol/L ;

артериална хипертония - систолично>140/ диастолично > 90 mmHg; албуминурия > 20 mcg / min или албумин / креатинин >30 mg/ g (8).

На третия доклад на National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III- ATP III) се приема, че има метаболитен синдром при наличието на поне 3 от следните 5 компонента: абдоминален обезитет- обиколка на талията за мъже > 102 см и за жени > 88 см; повишени нива на на триглицеридите > 1.7 mmol/L; понижени нива на HDL за мъже <1.0 mmol/L и за жени <1.3 mmol/L; артериална хипертония- систолично >130/ диастолично >85 mmHg; хипергликемия на гладно >6.1 mmol/L (9).

ПАТОГЕНЕЗА

В литературата е прието (9), че в патогенезата на метаболитния синдром (МС) основно място заема инсулиновата резистентност. След свързването на инсулина с неговите клетъчни рецептори, се осъществява каскаден процес от няколко реакции на ензимно активиране с краен резултат биологичния ефект на хормона за конкретната клетка - най-често усвояване на глюкозата от кръвта, стимулиране на растежа, промяна в чернодробната глюкозна продукция, липогенеза и др. Различни генетично детерминирани пострецепторни дефекти могат да направят хормоналния стимул неефективен. Така например напречно-набраздените мускули, които са най-големия глюкозен консуматор, не усвояват достатъчно глюкоза от кръвта, а черният дроб започва да произвежда по-голямо количество глюкоза, която постъпва в кръвообръщението.

На тази увеличена продукция и намаленото потребление, които водят до хипергликемия, бета-клетките в панкреаса реагират с повишаване на инсулиновата секреция. В резултат на хиперинсулинемията се нормализира нивото на гликемията, но цената е повишаване на телесната маса с преобладаване на увеличението на мастните депа в коремната област. Тази висцерална мастна тъкан има по-различна структура и биохимия от тази съсредоточена глутео-феморално и подкожно на корема. Големите (хипертрофирали) висцерални адипоцити са чувствителни на адренергични стимули и отделят лесно свободни мастни киселини. Те повишават инсулиновата резистентност както в черния дроб, така и в мускулите, с което задълбочават инсулиновата резистентност с последващи още по-високи потребности от инсулин. Докато панкреасът е в състояние да отговаря на изискванията, кръвната захар остава в норма на базата на хиперинсулинизиране. При изчерпване на функционалния капацитет на бета-клетките настъпва първоначално хипергликемия след нахранване (нарушен глюкозен) или въглехидратен толеранс (НГТ/ НВТ). Едва по-късно се стига до нарушена гликемия на гладно - НГГ. Тези две състояния се считат за предиабетни (9).

В литературата се посочва, че хиперинсулинемията има атерогенен ефект предизвиквайки от една страна дислипидемия - предпоставка за отлагане на атероматозна субстанция, а от друга пролиферация на гладкомускулните клетки в съдовата стена, водеща до по-лесно образуване на плаки, съдов ригидитет и хипертония, както и до стесняване на съдовия лумен, коронарна, мозъчна и периферна исхемия и инциденти. Типични са намалените нива на липопротеините с висока плътност (HDL) и високите триглицериди (TG). Инсулиновата резистентност намалява афинитета на LDL-рецепторите, с което се забавя клирънса и се повишават нивата на на LDL. Характерна за дислипидемията при МС и захарен диабет е промяната във фенотипа на ниско- плътностните липопротеини (LDL) в насока на малки и плътни частици с високи концентрации на apoB, които по-лесно се подават на окисление. Окислените LDL-частици са особено атерогенни, по-активно се поглъщат от субендотелните макрофаги, които се превръщат в пенести клетки и индуцират по- нататък атерогенните промени. По този начин дори и нормалните нива на LDL имат по- висок атерогенен потенциал в условията на МС (9).

В края на миналия век бе доказано, че в патогенезата на атеросклерозата много активно участва нискостепенен генерализиран възпалителен процес, който може да бъде обективизиран с маркери - напр. високочувствителния С- реактивен протеин. В него могат да участват микроорганизми, но тъй като те не винаги се доказват в съдовата стена, се счита, че други фактори поддържат инфламаторния статус. Бяха открити множество хормони (лептин, адипонектин, резистин, и др.), цитокини и възпалителни медиатори (тумор-некротизиращ фактор-алфа, интерлевкин 6, невропептид Y и др.), вазоактивни фактори (всички компоненти на тъканната ренин- ангиотензин- алдостероновата система), които се секретират от мастната тъкан. По-големият обем висцерална мастна тъкан секретира повече проинфламаторни фактори водещи до промени в ендотела, адхезионните молекули, формените елементи в кръвта и др., инициращи ранните атеросклеротични фази (9).

Общоприето е, че адипоцитните хормони активират централно симпатикусовата нервна система, водеща до разграждане на мастните депа, но и до повишаване на

артериалното налягане с последваща левокамерна хипертрофия, ремоделиране на миокарда, съдовата стена и риск от исхемична болест на сърцето. МС се характеризира с протромбогенно състояние (повишени нива на фибриногена, фактора на von Willebrand, фактор VII, PAI-1, вискозитета), което допълнително увеличава вероятността от фатален съдов инцидент (9).

Според някои автори усложненията на МС могат да се развият за по- малко от 15 години (10). Описаните патогенетични вериги са само фрагмент от метаболитно- съдовите неблагополучия при разгърнат МС. Счита се, че инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията са ключовите елементи и първопричини за развитието на синдрома.

РОЛЯ НА ОСА ЗА РАЗВИТИЕ НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ

Затлъстяването и хипертонията често корелират при епидемиологични и клинични проучвания на сънната апнея и хъркането. Съществуват епидемиологични доказателства за връзката между посочените заболявания. Общ фактор за тази връзка е "състоянието на инсулинова резистентност", чиято основната характеристика е намалената чувствителност на периферните прицелни тъкани към инсулина. Епидемиологични проучвания показват асоциациите между инсулиновата резистентност, кардиоваскуларните рискови фактори като хипертония и отклонения в липидния профил, и затлъстяването (10).

Затлъстяването често е свързано с развитието на инсулинова резистентност. Връзката, обаче, между ОСА и затлъстяването е по-изявена в клинично-базирани проучвания в сравнение с такива провеждани сред популации в обществото. Повтарящите се апнеи са последвани от освобождаване на катехоламини, повишени катехоламинови нива през деня и вероятно с повишени нива на серумния кортизол. Катехоламините са предиспозиция за хиперинсулинемия чрез стимулиране на гликогенолизата, глюконеогенезата и секрецията на глюкагон. Повишените кортизолови нива могат да доведат до глюкозна нетолерантност, инсулинова резистентност, и хиперинсулинемия. Циркулиращите високи инсулинови концентрации при инсулин-резистентни пациенти могат да индуцират тъканно- специфични растежни ефекти чрез връзката с рецептор-ефектор системите на инсулиноподобния растежен фактор. Вземайки предвид това се предполага наличието на връзка между ОСА и инсулиновата чувствителност основаващи се на фактори като прекъсванията на съня и хипоксемията (10).

Кардиоваскуларните заболявания са много чести и са свързани с повишена заболяваемост и смъртност и огромни икономически загуби. Едно от най- значимите последни открития е, че сънни нарушения като сънната апнея могат да предизвикат или влошат сърдечно-съдово заболяване, както и обратното - че такова може да причини сънни нарушения (11).

Установена е връзката между сънната апнея (обструктивна и централна) и кардиоваскуларните нарушения.

ОСА е свързана с голям брой биохимични и клетъчни аномалии. ОСА води до неврохормонална активация, оксидативен стрес, освобождаване на възпалителни медиатори (цитокини и С-реактивен протеин), увеличена експресия на адхезионни молекули. Тези промени лежат в основата на патологични процеси водещи до синдром на ендотелиална дисфункция, атеросклероза, хипертония, инсулт, инфаркт и коронарна артериална болест (11).

Във връзка с гореспоменататите абнормности и като резултат от цикличните промени в кръвното налягане, се стига до стрес на съдовата стена, промени в коронарния и мозъчния кръвен ток и намалена доставка на кислород. По тези механизми сънната апнея играе основна роля в развитието на атеросклерозата. В този контекст, лечението на ОСА с назално позитивно постоянно налягане (CPAP) довежда до обратно развитие на био химичните промени, както и до редукция на системното и пулмоналното налягане (12). Проучвания показват значимо намаление на кръвното налягане дори при краткотрайно използване на CPAP-апарат.

Повтарящите се цикли от апнеични паузи и последващо възстановяване на дишането водят до: (1) хипоксемия- реоксигенация; (2) хиперкапния-хипокапния; (3) промени на интраторакалното налягане. Хипоксемията има директни (намаляване на миокардната доставка на кислород) и индиректни (активация на симпатикусовата нервна система, дисфункция на ендотелните клетки, и пулмонална артериоларна вазоконстрикция) кардиоваскуларни ефекти. Намалената кислородна доставка за миокада предизвиква дисбаланс между миокардните изисквания и доставката на кислород и води до миокардна хипоксия, особено при налична вече коронарна болест. Клиничните последствия могат да бъдат нощна ангина пекторис, миокарден инфаркт и аритмии. Хипоксията също нарушава миокардния контрактилитет и води до диастолна дисфункция.

Доказани са множеството неблагоприятни последствия върху сърцето от симпатукусовата активация.Това включва увеличена системна съдова резистентност и следнатоварване на лявата камера, веноконстрикция с увеличено деснокамерно преднатоварване, засилен миокарден контрактилитет, хипертрофия, тахикардия и аритмии (13).

При много пациенти с ОСА се наблюдават много ясно и прогресивно брадикардии в края на апнеята с последваща бърза поява на тахикардии с възстановяване на въздушния поток. Този патерн от повтарящи се брадий тахикардии по време на сън, може косвено да докаже наличието на ОСА.

Съществуват 2 групи проучвания доказващи връзката между систолната левокамерна дисфункция и ОСА: такива, при които пациенти със сънна апнея се оценяват за наличие на левокамерна дисфункция и проучвания при пациенти с установена левокамерна систолна дисфункция, които са проследени за наличието на ОСА. И при двете групи проучвания се доказва корелацията между посочените заболявания (14).

Епидемиологичните данни за причинно-следствена връзка между ОСА и коронарната артериална болест (КАБ) се увеличават, но все още не са напълно потвърдени. При страдащите от КАБ (вкл. нощната ангина), би следвало да се направи сънен запис, защото елиминирането на апнеите от CPAP-лечението намалява атаките от ангина пекторис и нощна миокардна исхемия. Доказано е, че ОСА се среща в по- голяма степен при пациенти с КАБ (15).

Полисомнографските и електрокардиографските записи демонстрират че епизодите на нощна исхемия са по- чести при апнеици с КАБ и то основно по време на REM-фазите на съня (16). Скорошно проучване демонстрира ОСА или централна сънна апнея при повече от 75 % от болните с КАБ. Възможността ОСА да действа като тригер за епизоди на нощни исхемии при пациенти с КАБ е показана при интервенционално проучване. ОСА

се открива при 9 от 10 от изследваните пациенти с нощна ангина пекторис и тези епизоди на исхемия изчезват след лечение с CPAP. В тази насока, разпознаването и лечението на ОСА е от полза за превенцията и прогнозата на КАБ (15).

През последните години стана ясно, че ОСА е независим рисков фактор за развитието на пулмонална хипертония при липса на друго белодробно заболяване, което се потвърждава от дневната хипоксемия, хиперкапния или развитието на ХОББ при пациенти със сънна апнея. При пациенти с ОСА, честотата на пулмоналната хипертония варира от 15% до 70 % (17).

ОСА ще бъде дискутирана по-долу в контекста на нейното участие в развитието на отделните компоненти на метаболитния синдром, включващ инсулинова резистентност.

АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

Затлъстяването е признат рисков фактор за ОСА. Телесното тегло, индексът на телесното тегло (body mass index) и разпределението на мазнините са свързани с възможността да се развие ОСА (18). С всеки 10 кг увеличение на телесното тегло, рискът за ОСА нараства двойно. Висцералното затлъстяване в най- голяма степен предсказва развитието на ОСА и значимо корелира с апнея- хипопнея индекса (19).

Обсъжда се реципрочна връзка между затлъстяването и ОСА, така че не само затлъстяването увеличава риска от ОСА, но също сънната апнея може да бъде предиспозиция за покачване на теглото и затлъстяване. В действителност, пациенти с ново диагностицирана ОСА имат затруднения в свалянето на килограми и са предразположени към прекомерно покачване на тегло, много повече отколкото затлъстели пациенти без доказана ОСА (20). Терапията с CPAP е показана за намаляване на натрупаните висцерални мазнини при пациенти с ОСА (21).

ДИСЛИПИДЕМИЯ

Въпреки че липидните профили не са специфично изследвани при пациенти с ОСА, в няколко клинични проучвания са съобщени липидни отклонения. В сравнение с пациенти, не страдащи от ОСА, са отчетени по-ниски нива на HDL-липопротеините, по-висок индекс общ холестерол/HDL и по-високи триглицериди (22).

Необходими са по-нататъшни проучвания, за да се потвърдят тези предварителни наблюдения и да се проучи дали връзката между ОСА и дислипидемията е независима от други фактори (по-специално затлъстяването). Съобщени са намаление на общия холестерол (23) и покачване нивата на HDL- холестерола (дори при липса на значителна промяна в телесното тегло) след лечение с CPAP (21).

Това предполага, че ОСА и дислипидемията могат да са причинно свързани. Освен това, не само HDL нивата, но вероятно и HDL-функцията се засяга при ОСА. В скорошно проучване при 128 пациенти с ОСА и 82 контроли, въпреки сходните нива на плазмените липиди и аполипопротеини в двете групи, тези с ОСА имат по- висока HDL- дисфункция (определена като възможност на HDL да инхибират окислението на на ниско- плътностните липопротеини - LDL) и повишени нива на окислените LDL (24). Апнея- хипопнея индексът се явява основният определящ фактор за HDL- дисфункцията. По този начин ОСА води не само до количествени, но и до качествени промени в плазмените липиди.

АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Съществуват неоспорими доказателства, подкрепящи връзката между ОСА и хипертонията (25). Те са базирани на множество проучвания, доказващи, че хипертонията е по-често при пациенти с ОСА и че лечението с CPAP довежда до намаляване на дневните и нощните стойности на кръвното налягане. Патофизиологичните механизми, които водят до покачване на кръвното налягане при пациенти с ОСА изглежда са мултифакторни. Множество данни подкрепят ролята на увеличената симпатикусова активност през деня и последваща активация на хеморецепторите (26).

Независимо от точния механизъм на действие изглежда, че ОСА сама по себе си, води до покачване на кръвното налягане, което е компонент на метаболитния синдром.

ГЛЮКОЗНА НЕТОЛЕРАНТНОСТ И ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Има натрупани доказателства през последните няколко години, доказващи, че ОСА може да бъде директно свързана с инсулиновата резистентност, независимо от затлъстяването и другите антропометрични измервания. Няколко съобщения говорят за това, че тези метаболитни отклонения могат да бъдат нормализирани чрез ефективното лечение на ОСА с CPAP (27). Това подкрепя твърдението, че ОСА и инсулиновата резистентност са причинно свързани.

Точният механизъм свързващ ОСА и инсулиновата резистентност не е напълно изяснен. Няколко приемливи обяснения могат да бъдат представени. Например, физическата пасивност (дължаща се на дневната сънливост) и лишаването от сън могат да бъдат важни допринасящи фактори. ОСА се характеризира с проинфламаторно състояние и с повишени цитокинови нива (напр.тумор некротизиращ фактор-алфа) (28), което може да доведе до инсулинова резистентност (29). Освен това, ОСА довежда до оксидативен стрес, който се счита за важен патогенетичен механизъм за инсулиновата резистентност (30).

Друга причина за инсулиновата резистентност е увеличената липолиза и подвижност на свободните мастни киселини (31). Активирането на симпатикусовата нервна система покачва нивото на циркулиращите свободни мастни киселини чрез стимулация на липолизата и допринася за развитието на инсулинова резистентност (32). Няколко освобождавани от мастната тъкан хормони (като лептин, адипонектин и резистин) също вземат участие в патофизиологията на инсулиновата резистентност (33) и техните плазмени нива могат да бъдат повлияни от наличието на ОСА (34).

ДРУГИ ОТКЛОНЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С МЕТАБОЛИТНИЯ СИНДРОМ

От така представената дискусия става ясно, че може да се направи патофизиологична връзка между ОСА и отделните компоненти, включени в клиничната дефиниция на метаболитния синдром, като абдоминалното затлъстяване, увеличените триглицериди, намаленият HDL-холестерол, високото кръвно налягане и глюкозната нетолерантност. Съществуват обаче, и други метаболитни отклонения, които, въпреки че не се включват в критериите на Adult Treatment Panel III , са също манифестни в метаболитния фенотип на синдрома. Примери за подобни отклонения са системното възпаление, оксидативния стрес, ендотелната дисфункция и по-

вишената съсирваемост на кръвта.

Няколко проучвания имат за цел да демонстрират, че ОСА може да доведе до инфламаторно състояние. ОСА е независимо свързана с увеличението нивата на С- реактивния протеин (35), серумен амилоид А (36) и също увеличава експресията на различни адхезионни молекули на левкоцитите и тяхното свързване към ендотелните клетки (37). Оксидативният стрес може да бъде представен при ОСА (38) като нарушена ендотелно-зависима вазодилатация и хиперкоагуабилитет (39). За нарушената ендотелна функция при ОСА вероятно допринасят множество фактори като хипертонията, повишения симпатикусов тонус, съдовото възпаление, оксидативните увреди и др. Свързаната с ОСА повишена съсирваемост на кръвта се проявява с увеличена агрегация на тромбоцитите, увеличен хематокрит, повишени нива на фибриногена и кръвния вискозитет (39).

Много от тези възпалителни, оксидативни, ендотелни функции и коагулационни нарушения при болни с ОСА отговарят благоприятно на приложена CPAP-терапия, предполагащо тяхната възможна взаимна връзка (40).

От друга страна, освен че сънната апнея може да доведе до развитие на метаболитен синдром и последния може да благоприятства появата на апнея (41). Това предположение се базира на следните аргументи: 1) затлъстяването (компонент на метаболитния синдром) увеличава риска от ОСА; 2) сънната апнея се среща често при заболявания, при които инсулиновата резистентност е първичен патофизиологичен механизъм, независимо от затлъстяването (например, синдрома на яйчниковата поликистоза); 3) инсулиновата резистентност, посредством освобождаването на растежен фактор, може да доведе до оток на меките тъкани и пролиферация на тъканите около шията; 4) някои метаболитни аномалии са асоцирани с прекомерна дневна сънливост. Концепцията, че метаболитният синдром и инсулиновата резистентност могат да предразполагат към развитие на сънна апнея, намира последващо потвърждение в наблюденията, че диабетът може да доведе до потискане на контролните механизми на дишането (42).

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА СЪНЯ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

Доколкото сънната депривация е една от характеристиките на ОСА, има доказателства, че намалената продължителност на съня през нощта сама по себе си може да доведе до сериозни метаболитни разстройства. Например, намаленото количество сън е свързано с качване на тегло и затлъстяване, в такава степен, че пациентите със затлъстяване показват почти обратнопропорционална зависимост между тегло и време на сън (43). Точните механизми, свързващи сънната депривация със затлъстяването остават все още неизяснени, но основният акцент се поставя върху някои неврохуморални последствия от сънната рестрикция, като промени в баланса симпатикус-парасимпатикус, в кортизоловите нива, тиреотропиновата концентрация, секрецията на растежен хормон или на ежедневния ритъм и плазмените нива на лептина (регулиращ апетита и разхода на енергия) (44). Лишаването от сън покачва кръвното налягане и увеличава риска от хипертония (45), може да активира системни възпалителни процеси (46) и увеличава податливостта на организма към оксидативен стрес (47). Освен това, лишаването от сън се предполага, че е независим рисков фактор за развитие на диабет (48). Наскоро стана ясно, че намаляването на времето за сън води до нарушен глюкозен толеранс и инсулинова резистентност, независимо от наличието или не на затлъстяване.

Отчитайки значимия брой сънни нарушения в общата популация, както и епидемиологичните и патофизиологичните механизми свързващи метаболитния синдром и придружаващия го диабет и кардиоваскуларни заболявания, връзката на ОСА с метаболитния синдром и инсулиновата резистентност е от изключителна важност. Независимо от точните подлежащи механизми, данните с които разполагаме говорят, че лечението на ОСА може да намали проявленията на метаболитния синдром.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramnathan, I., Revati, I., Sleep and Obesity in the causation of metabolic syndrome. Int J Diab Dev Ctries, 2006, 26, 63- 69.
2. Wolk R., Somers VK., Sleep and the metabolic syndrome. Exp Physiol, 2007, 92, 67- 78.
3. Young, T., Wolk, R., Somers, V.K. Sleep and the metabolic syndrome. Exp Physiol, 2007, 92, 67- 78.
4. Rowley, J., Lorenco N., e Medicine, 2004.
5. Leung, R.S. Sleep apnea and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med., 2001, 164 (12), 2147-65.
6. Alam, I., Lewis, K., Stephens, J.W. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro- inflammatory states. Obesity Reviews, 2007, 8 (2), 119-127.
7. Hoffstein, V., Chan, C.K., Slutski, A.S. Sleep apnea and systemic hypertension: a causal association review. Am J Med, 1991, 91, 190- 196.
8. Wolk, R., Somers V.K. Sleep and the metabolic syndrome. Exp Physiol, 2006, 92, 67-78.
9. Hristov, V., Kamenov, Z.. Първична и вторична профилактика на социално- значими заболявания, 2006, 18- 26.
10. Zavaroni, I. et al., Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non- insulin dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease. Metabolism.1999, 48, 561-566.
11. Javaheri, S. Sleep and cardiovascular disease: present and future. In: Principles and Practice of Sleep Medicine, eds. Kryger, Roth and Dement, 2005, 4 edition, 1157- 60.
12. Marrone, O., Bonsignore, M.R. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea. Sleep Med Rev, 2002, 6, 175-193.
13. Somers, V.K., Javaheri, S. Cardiovascular effects of sleep- related breathing disorders. In: Principles and Practice of Sleep Medicine, eds. Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C., Philadelphia W.B.Saunders, 2005, 4 edition, 1180-1188.
14. Hanly P., Sasson Z., Zuberi N., et al, Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. Chest 1992; 102; 100-105.
15. Hedner, J., Franklin, K.A., Peker Y., Coronary artery disease and obstructive sleep apnea. In: Principles and Practice of Sleep Medicine, eds. Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C., Philadelphia W.B.Saunders, 2005, 4 edition, 1203- 1206.
16. Koehler, U., Dubler, H., Glaremin, T., et al. Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with or without coronary heart disease. Klin Wochenschr, 1991, 69, 474- 482.
17. Bady, E., Achkar, A., Pascal S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. Thorax, 2000, 55, 934-939.
18. Young, T., Shahar E., Nieto FJ. et al. Predictors of sleep- disordered breathing in community- dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med, 2002, 162, 893-900.
19. Shinohara, E., Kihara, S., Yamashita S., et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. J Intern Med 241, 1997, 11-18.
20. Phillips, B.G., Narkiewicz, K., Pesek, C.A., et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. J Hypertens, 1999, 17, 1297- 1300.
21. Chin, K., Shimizu, K., Nakamura, T., et al. Changes in intra- abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal CPAP- therapy, Circulation, 1999, 100, 706-712.
22. Coughlin, S.R., Mawdsley, L., Mugarza, J.A., et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur Heart J, 2004, 25, 735- 741.
23. Robinson, G.V., Pepperell, J.C., Segal, H.C. et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea. Thorax, 59, 2004, 777- 782.
24. Tan, K.C., Chow, W.S., Lam, J.C., et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. Atherosclerosis, 2006, 184, 377- 382.
25. Wolk, R., Shamsuzzaman, A.S., Somers VK. et al., Obesity, sleep apnea, and hypertension. Hypertension, 2003, 42, 1067- 1074.
26. Carlson, J.T. , Hedner, J., Elam, M., et al.,Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest, 1993, 103, 1763- 1768.
27. Harsh, I.A., Schahin, S.P., Bruckner, K., et.al. The effect of CPAP-treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. Respiration, 2004, 71, 252- 259.
28. Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia, J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85, 1151- 1158.
29. Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., Spiegelman, B.M., et al. Adipose expression of tumor necrosis factor- alfa: direct role in obesity- linked insulin resistance. Science, 1993, 259, 87- 91.
30. Matsuoka, T., Kajimoto, Y., Watada, H., et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. J Clin Invest, 1997, 99,144- 150.
31. Rebrin, K., Steil, G.M., Mittelman, S.D., et al. Causal linkage between

insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. J Clin Invest, 1996, 98, 741- 749.
32. Kjeldsen, S.E., Rostrup, M., Moan, A., Mundal, H.H. et al. The sympathetic nervous system may modulate the metabolic cardiovascular syndrome in essential hypertension, J Cardiovasc Pharmacol, 1992, 20, 32- 39.
33. Segal, K.R., Landt, M., Klein, S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes, 1996, 45, 988-991.
34. Ip, M.S., Lam, K.S., Ho, C., et al., Serum leptine and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. Chest, 2000, 118, 580- 586.
35. Shamsuzzaman, A.S., Winnicki, M., Lanfranchi, P., et al. Elevated C-reactive proteinin patients with obstructive sleep apnea. Circulation, 2002, 105, 2462–2464.
36. Svatikova, A., Wolk, R., Shamsuzzaman, AS., et al., Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. Circulation, 2003, 108, 1451–1454.
37. Chin, K., Nakamura, T., Shimizu, K., et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Med , 2000, 109, 562–567.
38. Schulz, R., Mahmoudi, S., Hattar, K., et al., Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162, 566–570.
39. Chin, K, Ohi, M., Kita, H., et al., Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153, 1972–1976.
40. Chin, K., Noguchi, T., Otsuka, N., et al. Improvement of factor VII clotting activity following long-term NCPAP treatment in obstructive sleep apnoea syndrome. QJM , 1998, 91, 627–633.
41. Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Chrousos, G.P. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. J Intern Med, 2003, 254, 32–44.
42. Polotsky, V.Y., Wilson, J.A., Haines, A.S., et al. The impact of insulin-dependent diabetes on ventilatory control in the mouse. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163, 624–632.
43. Gangwisch, J.E., Malaspina, D., Boden-Albala, B.,Heymsfield, S.B. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. Sleep, 2005, 28, 1289–1296.
44. Spiegel, K., Leproult, R., Van Cauter, E . Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet, 1999, 354,1435–1439.
45. Ogawa, Y., Kanbayashi, T., Saito, Y., et al. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. Sleep, 2003, 26, 986–989.
46. Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., et.al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84, 2603–2607.
47. Ramanathan, L., Gulyani, S., Nienhuis, R., Siegel, JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. Neuroreport, 2002, 13, 1387–1390.
48. Ayas, N.T., White, D.P., Al-Delaimy, W.K., et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. Diabetes Care, 2003, 26, 380–384.

Адрес за кореспонденция:

Д-р С. Спасова,
УМБАЛ " Царица Йоанна- ИСУЛ "
Клиника по неврология,
ул. "Бяло Море " 8, София
тел: 02/ 9432 540
email: stani_spasova@ abv.bg

Обзор

TEBOKAN® Е ЕФЕКТИВНА АЛТЕРНАТИВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЛЕКА ДО ТЕЖКА ФОРМА НА ДЕМЕНЦИЯ ОТ АЛЦХАЙМЕРОВ, СЪДОВ ИЛИ СМЕСЕН ТИП С ЯСНОТО ПРЕДИМСТВО - ОТЛИЧЕН ПРОФИЛ НА БЕЗОПАСНОСТ И ПОНОСИМОСТ

П. Стаменова, М.Миланова
МБАЛ „Царица Йоанна" – ЕАД, Клиника по неврология, София

SUMMARY

TEBOKAN® IS EFFECTIVE IN TREATMENT OF MILD TO MODERATE DEMENTIA OF ALZHEIMER'S, VASCULAR OR MIXED ORIGIN WITH A CLEAR ADVANTAGE – EXCELLENT SAFETY AND TOLLERABILITY

P. Stamenova, M. Milanova

TEBOKAN® (80 mg. special Ginkgo biloba extract EGB 761®) is the best researched phytopharmaceutical worldwide in the last 30 years. The special Ginkgo extract EGb 761® is clinically proven in more than 60 randomized, double-blind clinical trials, published in the specialized literature, and the pharmaceutical form is registered in more than 70 countries. The good pharmaceutical results are proved by more than 8 million tablets, consumed worldwide every day. In mild to severe forms of dementia of Alzheimer's, vascular or mixed origin, TEBOKAN® brings a significant benefit for the cognitive functions and everyday activities as well as for the associated neuropsychiatric symptoms. This improves the quality of life of both patients and caregivers. The excellent safety profile and excellent tolerability, combined with clinically proved efficacy, determine the role of TEBOKAN® in the treatment of dementia, but also in prevention – in the early stages of Mild Cognitive Impairment (MCI), which has a great social and pharmaco-economic importance. Putting off the onset of Alzheimer's disease (AD) by a year would reduce its incidence by 25% while the effects of the economics would be tremendous.

KEY WORDS: Ginkgo biloba, Alzheimer's disease, vascular dementia.

РЕЗЮМЕ

TEBOKAN® (80 мг. специален Гинкго екстракт EGB 761®) е най-широко проучвания фитотерапевтик в световен мащаб за последните 30 години. В специализираната литература са публикувани над 60 рандомизирани, двойно слепи клинични проучвания със специалния Гинкго екстракт EGB 761®, а лекарствената форма е регистрирана в повече от 70 страни. Добрите терапевтични резултати се доказват с приеманите всеки ден 8 милиона таблетки по целия свят. При леки до тежки форми на деменция от Алцхаймеров, съдов или смесен тип TEBOKAN® повлиява положително както когнитивните функции и дейностите от ежедневието, така и съпътстващата невропсихиатрична симптоматика. Това подобрява качеството на живот на пациентите и обгрижващите ги хора. Отличния профил на безопасност и толерантност, в съчетание с доказаната в редица клинични проучвания ефективност, определят мястото на TEBOKAN® в лечението на деменция, но още и в превенцията – в ранните етапи на минимални когнитивни нарушения (МКН), което има голямо социално и фармакоикономическо значение. Отлагане с 1 година на изявата на Болестта на Алцхаймер (БА), би довело до намаляване на честотата и с 25%, а ефектът върху икономиката би бил впечатляващ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Гинкго билоба, Болест на Алцхаймер, съдова деменция.

Деменцията е синдром, който се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значим, за да наруши ежедневните дейности на болните. С напредването на деменцията когнитивните и поведенческите нарушения водят до прогресивна загуба на автономията на болните. Деменцията може да бъде предизвикана от различни причини: дегенеративни, съдови, инфекции, травми, метаболитни, интоксикации и др.

Най-често деменцията започва с минимални когнитивни нарушения (МКН) като 20% от лицата над 65 години имат такива. 10-15% от нелекуваните пациенти с МКН развиват деменция в рамките на 1 година, а след 6-8 години достигат 80%. Най-често срещаната форма на деменция е Болестта на Алцхаймер (50%), следвана от смесени форми на БА и съдова деменция (25%), васкуларна деменция (10%), вторична деменция (10%) и псевдодеменции (5%). Честотата на БА при хора над 65 години е 5% и нараства на 25% след 85-тата година (31). Тенденцията за процентно увеличаване на възрастното население в световен мащаб предполага значителен ръст в честота на заболяването през следващите години и превръщането му в реален социален проблем.

В патогенезата на минималните когнитивни нарушения и деменцията основен рисков фактор е възрастта. Важна роля в патофизиологията имат хроничните дегенеративни промени, които в крайна сметка водят до загуба на холинергични неврони предимно на мозъчната кора и хипокампа – зони, тясно свързани с паметта. Невродегенеративните промени са резултат на енергийния дефицит, причинен от промени в митохондриите, нарушения в метаболизма на глюкозата, както и на оксидативния стрес. Има все повече данни за мястото на оксидативния стрес като ранен и ключов фактор за развитието и прогресията на БА. Натрупването на амилоид β пептид (Аβ), хипоксията, загубата на синапси, нарушената невротрансмисия с ексцесивна активация на N-метил-D-аспартат рецепторите са друг елемент в патогенезата. Всеки един от тези механизми би трябвало да бъде цел на комплексната терапията на деменцията.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ПРОУЧВАНИЯ

По-голяма част от специализираната литература, касаеща екстракта от Гинкго билоба се отнася именно за EGb 761®. Последният представлява патентован екстракт от листата на Гинкго билоба, покриващ всички критерии на монографиите на Немска комисия Е и WHO. TEBOKAN® е стандартизиран до 24% Гинкго флавоноиди и 6% терпенлактони (гинкголиди и билобалид), който съдържа под 5 ppm гинкголова киселина.

Специалният Гинкго екстракт EGb 761® е доказал в редица клинични проучвания изразен невропротективен ефект. Той подобрява енергийния метаболизъм на невроните като оптимизира усвояването на глюкоза, подобрява доставката на кислород, протектира мембраните, неутрализира свободните кислородни радикали, включително в митохондриите и така възпрепятства невронната дегенерация. Във фармакологични проучвания *in vitro и in vivo* TEBOKAN® повишава толеранса към хипоксия, с което предпазва от исхемична увреда нервната тъкан, ограничава формирането и развитието на травматично или токсично обусловени мозъчни едеми, ускорява тяхната регресия, намалява едема на ретината и увреждането на нейните клетки (5,6). След прием на TEBOKAN® за 60 дни се наблюдава сигнификантно понижение на склонността към агрегация и ригидността на еритроцитите (7). Паралелно се наблюдава намаляване вискозитета на кръвта (18,19,20,38). Агрегацията на тромбоцитите се потиска сигнификантно при in vivo експерименти с TEBOKAN® за 12 седмици (14). ТАФ (Тромбоцитен Активиращ Фактор) -индуцираната агрегация на тромбоцитите също се потиска *in vitro* и *ex vivo* (10,17). Като обобщение на споменатите проучвания се наблюдава подобрение на циркулаторната перфузия, предимно на ниво микроциркулация, посредством подобрена реология на кръвта. Така се осигурява доставка на кислород и глюкоза за мозъчната тъкан след исхемичния инцидент. Антиоксидантният ефект е доказан in vivo и в модел с плъхове. EGb 761® неутрализира свободните радикали, предпазва нервната тъкан от липидна пероксидация и Аβ-индуцирана увреда (13,30). Елемент на невропротективния ефект би могло да бъде доказаното забавяне на апоптозата (25,27,33). В допълнение TEBOKAN® стимулира невротрансмисията in vitro и в проучвания с животински модели – възпрепятства възрастово обусловеното намаление на холинорецепторите и α2-адренорецепторите, модифицира нивата на ацетилхолин в пресинаптичните холинергични нервни окончания, предпазва от увреда холинергичните неврони(1,22, 34). In vitro е демонстрирано, че TEBOKAN® потиска олигомеризацията на амилоид β (Аβ), намалява Аβ олигомерите, защитава невроните от Аβ токсичност и подобрява когнитивните функции в модел с плъхове (35). Последни *in vitro* проучвания установяват, че приемът на TEBOKAN® предпазва невроните от Аβ-индуцирана увреда на синапсите. Гинколидите в екстракта редуцират ефектите на ТАФ върху съдържанието на синаптофизин в култура от нервни клетки, което в крайна сметка означава, че гинколидите действат като ТАФ-рецепторен антагонист (3).

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Етиологично лечение на деменцията няма. Целта на терапията е да се забави прогресията на заболяването, да се стабилизират или подобрят когнитивните функции, да се подобри извършването на дейностите от ежедневието, да се забави нуждата от медицински грижи и да се отбременят физически и емоционално обгрижващите хора.

Деменцията е заболяване с голяма социална значимост на фона на покачващ се в световен мащаб стандарт на живот и застаряваща популация. Фармако-икономическите аспекти на болестта винаги са били актуална тема в дискусиите и проучванията.

Ефективността, добрата поносимост и сигурност на TEBOKAN® в симптоматичната терапия на БА и съдова деменция са доказани в повече от 20 рандомизирани клинични проучвания, направени със специалния Гинкго билоба екстракт EGB 761® /Таблица 1/.

Проучването на Ле Барс (24) е рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо, мулти-центрово. Включени са 309 пациенти с лека до тежка форма на БА и мултиинфарктна деменция, които приемат 120 мг/дневно специален екстракт EGb 761® или плацебо за 52 седмици. В субгрупата с лека форма на деменция (MMSE>23) плацебо групата не показва промени в показателите, докато в EGb 761® групата има подобрение както на когнитивните функции, така и на дейностите от ежедневието (ADAS-Cog и GERRI се подобряват с 1,7 и респективно 0,09 точки). В субгрупата с тежка форма на деменция (MMSE<24) плацебо групата показва влошаване

Таблица 1. Рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания с TEBOKAN® при деменция.

Автор Година	Период брой пациенти	Диагноза	EGb 761® Дневна доза	Резултати
Weitbrecht 1986 (36)	12 w. 60 p.	Milt to moderate AD	120 mg Or 1,98 mg Ergotalcaloid	Двете групи са с еднаква ефективност и по-добри резултати от плацебо
Halama 1991 (12)	12 w. 50 p.	Multi-infarkt and AD	150 mg	Сигнификантно подобрение на SKT и SS
Mancini 1993 (26)	6 w. 80 p.	Vascular dementia	160 mg (drops)	Сигнификантни разлики с плацебо
Hofferberth 1994 (14)	12 w. 40 p.	Moderate AD	240 mg	Сигнификантни разлики с плацебо, подобрение в SKT и SCGS
Kanowski 1996 (23)	24 w. 216 p.	Multi-infarct& Mild-moderate AD	240 mg	Сигнификантни разлики с плацебо
Haase 1996 (11)	4 w. 40 p.	Multi-infarct, Moderate AD or mixed	200 mg (i.v)	Сигнификантни разлики в NGOS, CGI и STGI
Maurer 1997 (28)	12 w. 20 p.	Mild-moderate AD	240 mg	Сигнификантни разлики в SKT
Le Bars 1997 (24)	52 w. 327p.	Multi-infarct& Mild-moderate AD	120 mg	Сигнификантни разлики в ADAS-Cog, GERRY
Schneider 2003	26 w. 513 p.	Mild-moderate AD	120 mg 240 mg	Без сигнификантни разлики между двете гр.
Napryeyenko 2007 (29)	22 w. 395 p	Mild-moderate dementia	240 mg	Сигнификантни разлики с плацебо

с 4,1 точки за ADAS-Cog и 0,18 точки за GERRI, докато EGB 761® групата има съответно влошаване с 1,6 и подобрение с 0,08 точки. Разликите в двете групи са сигнификантни в полза на TEBOKAN®. Подобрението отчетено в ADAS-Cog е потвърдено и от обгрижващите хора. Ле Барс заключава, че TEBOKAN® подобрява леката и стабилизира тежката деменция.

Проучванията за деменция често се фокусират само върху когнитивните симптоми, поради което се селектират пациенти, съобщаващи предимно за когнитивни нарушения. По-голяма част от пациентите с деменция имат асоциирани невро-психиатрични симптоми като депресивни настроения, тревожност, раздразнителност и индеферентност. Тези симптоми са притеснителни за обгрижващите хора и се смятат за основен показател за нужда от медицински грижи в дома. Ето защо лечението при деменция би следвало да повлиява както когнитивните функции, така и невро-психиатричната патология. Това дава основание на Napreyenko (29) да проведе рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване с 395 пациенти с лека до тежка форма на Алцхаймерова, съдова или смесена деменция с асоциирани невро-психиатрични симптоми. Пациентите получават 240 mg TEBOKAN® за 22 седмици. EGb761® групата показва подобрение в SKT резултата с 3.2 точки, докато плацебо групата има 1.3 точки влошаване. Подобрение се отчита в NPI, като скалите за дистрес на обгрижващите също отчитат подобрение. В обобщение след 22 седмици терапия с TEBOKAN® когнитивните функции на пациентите се подобряват ясно като се отчитат сигнификантни разлики с плацебо групата. Подобрява се невро-психиатричната симптоматика и активностите от ежедневния и социален живот на пациентите, но също така и качеството на живот на обгрижващите хора. Поносимостта на EGb761® е отлична.

Няколко обзорни проучвания сравняват ефективността на TEBOKAN® и холинестеразните инхибитори в терапията на БА. Wettstein разглежда 6 плацебо-контролирани, рандомизирани проучвания с 2712 пациенти, лекувани с TEBOKAN® или такрин, донепезил, ривастагмин и метрифонат (37). В обобщение авторът заключава, че EGB 761® и холинестеразните инхибитори забавят прогресията на БА с еднакъв период от време и подобряват еднакво ADAS-Cog скалата. Няма данни за различия в ефектите на двете групи лекарства и те са еднакво ефективни в лечението на лека до тежка степен на БА. TEBOKAN® е многократно по-сигурен, страничните му ефекти са съпоставими с тези на плацебо групата. Три години по-късно Schulz разглежда 9 проучвания върху ефективността на TEBOKAN®, такрин, донепезил, ривастагмин и галантамин (32). Проучването потвърждава аналогията в ефективността на двете групи, но установява 10 пъти по-малка честота на странични ефекти и 5 пъти по-ниска цена на терапията с TEBOKAN® в сравнение с холинестеразните инхибитори.

ПЕРСПЕКТИВИ

Тъй като няма етиологично лечение на БА, днес усилията са насочени към превенция и забавяне проявата на симптоми на деменция. Това е целта на 3-те големи клинични проучвания, течащи в момента за превенция на БА. Две от тях, GuidAge и GEM, оценяват ефекта на EGb 761®, а третото оценява ефектите на Вит. Е, фолиева киселина и β-каротен.

Нарастващата база клинични и експериментални данни, касаещи механизмите на действие на специалния Гинкго екстракт EGb 761®, подчертават неговия потенциал за превенция на деменцията. Водещо значение имат антиоксидантният ефект, потискане агрегацията на β-амилоид, увеличаване нивата на РНК за транстиренин – транспортен протеин на Аβ пептид, което предотвратява депонирането му в мозъка, модулация на α-секретазата - ензим, който участва в разграждането на прекурсорите на β-амилоид. Към това се добавя и положителния ефект върху микроциркулацията: намаляване вискозитета на кръвта и ригидността на еритроцитите, вазодилатация, ограничаване на увреждащите ефекти на хипоксията.

14 рандомизирани, двойно-слепи клиничи проучвания показват, че терапията с TEBOKAN® повлиява положи-

телно когнитивните функции на възрастни лица. Всички тези фармакологични и клинични данни дават надеждна основа за планиране на дългосрочни проучвания за превенция с TEBOKAN®, касаеща началото и еволюцията на неврологично или възрастово-обусловени нарушения на паметта както и на БА:

1.GuideAge във Франция – рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с 2854 пациенти на или над 70 години, съобщаващи за проблеми с паметта.

2.GEM study в САЩ - рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с 3072 пациенти на или над 75 години, без оплаквания или с минимални когнитивни нарушения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посочените данни са окуражаващи. Дизайнът и методологията на цитираните проучвания са добри. Клиничните доказателства за хипотезата, че TEBOKAN® забавя клиничното влошаване на пациентите с лека форма на деменция и стабилизира пациентите с тежка форма на деменция са убедителни. Не по-маловажен извод от посочените рандомизирани проучвания, както и обширното пост-маркетингово проучване с 10 815 пациенти с деменция (4) е отличната поносимост на TEBOKAN®. Установената честота на странични ефекти от 1,7% е съпоставима с тази на плацебо-групата (9). В последните плацебо-контролирани проучвания TEBOKAN® не оказва ефект върху коагулацията, тромбоцитите или времето на кървене при здрави доброволци (2,21). Никакви взаимодействия не са установени между TEBOKAN® и аспирин или варфарин (8,16).

Всеобщото заключение е, че EGb 761® е ефективно симптоматично лечение на Алцхаймерова или съдова деменция. Лекарствената форма подобрява когнитивните функции и съпътстващата симптоматика, в това число и невровегетативните симптоми. С това се подобрява качеството на живот, както на болния от деменция, така и на обгрижващите го хора. Терапията с TEBOKAN® запазва по-дълго време независимостта на пациентите и икономическите ефекти от това са значими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Attella, M.J., Hoffman, S.W., Stasio, M.J., Stein, D.G. Ginkgo biloba extract facilitates recovery from penetrating brain injury in adult male rats. Exp Neurol, 1989, 105(1), 62-71.
2. Bal dit Sollier, C., Caplain, H., Drouet, L. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb 761® in a controlled study. Clin Lab Haem, 2003, 25, 251-253.
3. Bate, C., Tayebi, M., Williams, A. Ginkgolides protect against amyloid-β-mediated synapse damage in vitro. Molecular Neurodegeneration, 2008, 3,1.
4. Burckard, G., Lehrl, S. Verhaeltnis von Demenzen vom Multiinfarkt- und Alzheimertyp in aerztlichen Praxen. Diagnostische und therapeutische Konzequenzen am Beispiel eines Ginkgo-Biloba-Preparates. Muench Med Wschr, 1991, 133 (Suppl 1), 38-43.
5. Chandrasekaran, K. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in global brain ischemia and in excitotoxicity-induced neuronal death. Pharmacopsychiatry, 2003, 36 (Supl 1), 89-94.
6. DeFeudis, F.V. Bilobalide and neuroprotection. Pharmacol Res, 2002, 46(6), 565-8.
7. Dominguez, D., Suarez, R. The hemorheological treatment of microcirculatory disturbances with EGb 761®. Internal Report, 1994.
8. Engelsen, J., Nielsen, J.D., Winther, K. Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarine dosage in stabile long-term warfarin treated outpatients. Thromb Haemost, 2002, 87, 1075-1076.
9. Ernst, E. Placebo forte. Wien Med Wschr, 1992, 142, 217-219.
10. Guinot, P., Caffrey, E., Lambe, R., Darragh, A. Tanakan inhibits PAF-induced platelet aggregation in healthy male volunteers. Haemostasis, 1989, 19, 219-223.
11. Haase, J., Halama, P., Hoerr, R. Efficacy of short term treatment with intravenously administrated Ginkgo biloba special extract EGb 761® in Alzheimer type and vascular dementia. Z Gerontol Geriatr, 1996, 29, 302-309.
12. Halama, P. Befindlichkeitsbeurteilung und Psychometrie Testung der Ginkgo-Biloba-Wirkung bei Patienten einer Neurologischen Fachpraxis. Muench Med Wschr, 1991, 133 (Suppl 1), 19-22.
13. Hansley, K. A model of beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 01(8), 3270-4.
14. Hofferberth, B. Simultanerfassung electrophysiologischer, psychometrischer und rheologischer Parameter bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom und erhoehtem Gefaessrisiko. Eine placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit Ginkgo biloba Extrakt EGb 761®. Mikrozirkulation in Gehirn und Sinnesorganen, Stodtmeister, R., Pillunat, L.E., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1991, 67-74
15. Hoffenberg, B. The efficacy of EGb 761® in patients with senile dementia of the Alzheimer type: a placebo-controlled, double-blind study on different levels of investigation. Human Psychopharmacology, 1994, 9, 215-222.
16. Juretzek, W., Kaddour, H., Habs, M. Bluttungsgefahr unter Ginkgo? Der Hausarzt, 2002, 39, 76-78.
17. Klein, P. Untersuchung ueber die Hemmwirkung von Ginkgo biloba Extrakt. PAF-induzierte Throbozytenaggregation in vivo und in vitro und Spontanaggregation – Untersuchung mit Tebonin. Therapiewoche, 1988, 13, 11-27.
18. Koeltringer, P., Langsteger, W., Klima, G. Haemorheologische Effekte des Ginkgo biloba Extraktes EGb 761®. Dosisabhaengige Wirkung von EGb 761® auf Mikrozirkulation und Viskoaelastizitaet des Blutes. Forschr. Med, 1993, 111(10), 170-172.
19. Koeltringer, P., Langsteger, W., Eber, O. Dose-Dependent Haemorheological Effects and Microcirculatory Modifications Following Intravenous Administration of Ginkgo biloba Special Extract EGb 761®. Clinical Hemorheology, 1995, 15(4), 649-656.
20. Koeltringer, P., Eber, O., Lind, P., Langsteger, W., Wakonig, P., Klima, G., Rothlauer, W. Mikrozirkulation und Viskoaelastizitaet des Blutes unter Ginkgo biloba Extrakt. Eine placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie. Perfusion, 1989, 1.
21. Koehler, S., Funk, P., Kieser, M. Influence of a seven-day treatment with Ginkgo biloba special extract EGb 761® on bleeding time and coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis, 2004, 15, 303-309.
22. Kristofikova, Z., Klaschka, J., Tejkalova, H., Benecsova, O. High affinity cholin uptake and muscarine receptors in rat brain during aging. Arch Gerontol Geriatr, 1992, 15(1), 87-97.
23. Kwanowski, S., Herrman, W.M., Stephan, K., Wierich, W., Hoerr, R. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb 761® in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of Alzheimer's type or multi-infarct dementia. Pharmacopsychiatry, 1996, 29, 47-56.
24. Le Bars, P.L., Katz, M.M., Berman, N., Itil, T.M., Freedman, A.M., Schatzberg, A.F. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. JAMA, 1997, 278, 1327-1332.
25. Luo, Y. Inhibition of beta-amyloid aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba Extract EGb 761®. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(19), 12197-202
26. Mancini, M., Agozzino, B., Bompani, E. Effeti clinico-terapeutici del estratto di Ginkgo biloba in confronto a placebo. Nel trattamento di pazienti affetti da demenza psicorganica senile su base arteriosclerotica. Gazz Med Ital – Arch Sci Med, 1993, 152, 69-80.
27. Massieu, L., Moran, J., Christen, Y. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761®) on staurosporine-induced neuronal death and caspase activity in cortical cultured neurons. Brain Res, 2004, 1002(1-2), 76-85.
28. Maurer, K., Ihl, R., Dierks, T., Froehlich. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761® in dementia of Alzheimer's type. J Psychiatr Res, 1997, 31, 645-655.
29. Napreyenko et al. Ginkgo biloba Extract EGb 761® in the Treatment of Dementia with neuropsychiatric features. Arzneimittel Forschung, 2007.
30. Ramassamy, C. Oxidative damage and protection by antioxidants in the frontal cortex of Alzheimer's disease is related to the apolipoprotein E genotype. Free Radic Biol Med, 1999, 27(5-6), 544-53.
31. Sarazin, M. GEM Study: A large study for the evaluation on the effect of a standardized extract of Ginkgo biloba (EGB 761®) on cognitive disturbances in aged subjects and the risk of developing dementia of Alzheimer type. La lettre du neurologue, 2007, 9, 3-8.
32. Schulz et al. Ginkgo extract or Cholinesterase inhibitors in patients with dementia. What clinical trials and guidelines fail to consider. Phytomedicine, 2003, 10 (Suppl4), 74-79.
33. Smith, J.V. Anti-apoptotic properties of Ginkgo biloba Extract EGb 761® in differentiated PC 12 cells. Cell Mol Biol (Noisyle-grand), 2002, 48(6), 98-103.
34. Taylor, J.E. Neuromediator binding to receptors in the rat brain. The effect of chronic administration of Ginkgo biloba extract. Presse Med, 1986, 15(31), 1491-3.
35. Tchantchou, F., Xu, Y., Wu, Y., Christen, Y., Luo, Y. EGB 761® enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorilation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's diseas. FASEB J, 2007, 21.
36. Wetbrecht, W., Jansen, W. Ginkgo biloba extract in the treatment of primary degenerative dementia. Placebo-controlled, double-blind and comparative study. Forschr Med, 1986, 104, 199-202.
37. Wettstein et al. Cholinesterase inhibitors and Ginkgo extracts – are they comparable in treatment of dementia? Phytomedicine, 2000, 6, 393-401.
38. Witte, S., Anadere, I., Walitza, E. Verbesserung der Haemorheologie durch Ginkgo biloba Eztrakt. Verminderung eines kardiovaskulaeren Risikofaktors. Fortschr Med, 1992, 110, 247-250.

Адрес за кореспонденция:
Проф. П. Стаменова
МБАЛ „Царица Йоанна" – ЕАД
Клиника по неврология
София 1404
Ул. „Бяло море" 8
Тел.: 9432 540

Оригинални статии

КОРЕЛАЦИИ МЕЖДУ MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE И EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE ПРИ БОЛНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

М. Клисурски, К. Кметска[1], Й. Докова[1]
Катедра по неврология, МУ - София
УМБАЛ "Царица Йоанна- ИСУЛ" – София, Клиника по неврология
[1]УМБНП "Свети Наум" – София, Клиника по неврология

SUMMARY

CORRELATIONS BETWEEN MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE AND EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

M. Klissurski, K. Kmetska, Y. Dokova

To study correlation between MSFC and EDSS in patients with multiple sclerosis and to assess the factors which affect the performance of MSFC tests. A total of 83 patients were studied, 37 male and 46 female, mean age of 36.8 ±9.2 years, divided into two groups, the first of 56 patients with RRMS and the second of 27 patients with SPMS. Severity of impairment was assessed according to EDSS and MSFC. The first test of MSFC (25-FWT) measures the walking ability of the patients, the second test (9 HPT) evaluates hand dexterity and manipulation abilities, and the third test (PASAT) is a measure of cognitive ability to count simple digits. Multiple regression analysis was used to define the correlation and connection between MSFC and EDSS. Mean EDSS score of patients with RRMS was 2.5 ±0.9, and 5.4 ±0.7 of SPMS ($p<0.001$). All mean MSFC indexes were significantly better in patients with RRMS, mainly for 25FWT and PASAT ($p<0.001$). Mean times of 9-HPT were not different between the two groups ($p>0.05$). Higher correlation was found between EDSS and respectively age, duration of MS, BMI and MSFC components in patients with SPMS, than in RRMS. Patients with EDSS 5.5 and higher scores were most affected in performing the MSFC tests. Ability to walk correlates most strongly, while all other components are inversely connected to increase of EDSS score. The EDSS deficit of a particular MS patient could be defined as 5.5 or higher according to the following criteria: performing 25FWT for more than 9 seconds, 9-HPT for more than 30 seconds, and PASAT 3" with less than 40% true answers.

MSFC components could be used as early predictors of negative EDSS change. Current study confirms the recommendations of National Multiple Sclerosis Society Task Force for wider application of MSFC as a sensitive and reliable clinical scale for dynamic measurement of MS impairment.

KEY WORDS: multiple sclerosis, outcomes quantity measures in multiple sclerosis, scale of Kurtzke, Expanded Disability Status Scale, Multiple Sclerosis Functional Composite.

РЕЗЮМЕ

Цел на изследването е да се проучи корелацията между MSFC и EDSS при болни с пристъпно ремитентна и вторично прогредиентна МС и да оценят взаимоотношенията между различни фактори, повлияващи изпълнението на тестовете от MSFC. Изследвани са 83 болни с МС, 37 мъже и 46 жени, на средна възраст 36.8 ±9.2 г., разпределени в две групи - първа от 56 болни с ПРМС и втора от 27 болни с ВПМС. Тежестта на заболяването е оценявана според скалите EDSS и MSFC. При първия тест от MSFC (25-FWT) е определяна способността за ходене, при втория тест (9 HPT) – за манипулиране с ръцете, при третия (PASAT) е определяна способността за събиране наум на серия от прости числа. Връзката между показателите от MSFC и EDSS е анализирана чрез използване на множествена регресия. EDSS при пациентите с ПРМС е бил 2.5 ±0.9, а при ВПМС 5.4 ±0.7 ($p<0.001$). Всички средни показатели на MSFC са значимо по-добри при болните с ПРМС, най-изразено при ходене на 25 фута и теста PASAT ($p<0.001$). Средното време на изпълнение на теста 9-HPT между двете групи не се различава ($p>0.05$). Висока е корелацията между EDSS и съответно възрастта, BMI и тестовете на MSFC при болните с ВПМС, за разлика от ПРМС. Болните с EDSS от 5,5 и по-висок дефицит се различават статистически при изпълнението на MSFC. Висока е корелацията с възможността за ходене, а при всички други показатели степента на корелация нараства с увеличение на EDSS. Изминаването на 25 фута за повече от 9 секунди, изпълнението на теста с ръцете за повече от 30 секунди и възможността за не повече от 40% верни отговори при PASAT 3" определят EDSS дефицита при даден пациент с МС като по-голям от 5.5.

Компонентите на MSFC могат по-рано от EDSS да определят неблагоприятна промяна в статуса на болните. Настоящото проучване потвърждава препоръките на National Multiple Sclerosis Society Task Force за широко приложение на MSFC като клинична скала за надеждна динамична количествена оценка.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: множествена склероза, тестове за количествена оценка, скала на Kurtzke, Expanded Disability Status Scale, Multiple Sclerosis Functional Composite.

УВОД

В клиничната практика не винаги могат да се определят точно нарушенията на различните неврологични и психични функции при болните с множествената склероза (МС). При терапевтичните разработки и изпитвания на нови лекарства все повече се налага необходимостта за извършване на строга количествена оценка на развитието на МС и въздействието на терапията върху различните засегнати системи и качеството на живот (1,2, 9, 12). Има четири главни измерения при определяне на клиничния изход и резултатите от лечението на болните с МС (1, 2, 4, 7, 9, 10, 12, 16, 17, 19): 1) обективно неврологично изследване, 2) измерване на неврологичния дефицит (EDSS, SNRS, MSIS, London Handicap Scale), 3)

количествени тестове за неврологични функции (MSFC), индекс на походката (Ambulation index, Cambridge MS Basic score, MS Specific Fatigue Scale, Functional Assessment of MS) и 4) скали за оценка на качеството на живот (The MS Quality of Life Inventory, е специфичен за болестта инструмент за измерване на качеството на живот - HRQOL).

Най-популярната и често използвана клинична скала е EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale), базирана на стандартния неврологичен преглед (2, 5, 6). Тази скала има някои недостатъци като например: оценката зависи твърде много от възможността за ходене; изчисляването на общата оценка на EDSS е сложно, а понякога и подвеждащо, тъй като отделните стойности на неврологичния статус трябва да се преобразуват в общ резултат като стойност на функционалните системи; не е чувствителна относно когнитивните нарушения. Поради тези недостатъци EDSS, една международна група под егидата на Националното Американско общество за МС (NMSS) през 1994 г. е разработила нов инструмент за количествена оценка – Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) и е докладвала обратно препоръки на NMSS през 1996 и 1997 г (2, 10, 13, 14). Данните, които работната група е анализирала, включват информация от 14 сборни бази данни при 4715 пациенти с МС, провеждали лечение с медикаменти или плацебо. От 15 различни скали за оценка, като най-информативни са одобрени трите теста на MSFC (3, Wiens) и е препоръчано те да бъдат използвани за бъдещи клинични проучвания (3, 7, 11, 12, 14, 15). Така MSFC се наложи като нова комплексна функционалната скала за оценка на неврологичните функции.

Цел на настоящата статия е да проучим корелацията между показателите от MSFC и EDSS при болни с пристъпно ремитентна (ПРМС) и вторично прогредиентна (ВПМС) МС; и да оценим взаимоотношенията между различните фактори повлияващи изпълнението на трите теста от MSFC (например възраст, давност, форма болестта, участие на различни функционални системи).

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Изследвани са общо 83 болни с клинично сигурна според съвременните международни критерии МС (McDonald 2001, 2005), лекувани в клиниките по неврология при УМБАЛ „Царица Йоана- ИСУЛ” и УСБНП „Свети Наум”- София от 2006 до 2008 г. Това са 37 мъже и 46 жени, на възраст от 27 до 57 г, средна възраст 36.8 ±9,2 г. и неврологичен дефицит от 1.0 до 6.5 по скалата на Kurtzke. Болните са разпределени в две групи – първа група от 56 болни (23 мъже и 33 жени, възраст от 19 до 54 г) с ПРМС и втора група от 27 болни (14 мъже и 13 жени, възраст от 29 до 57 г) с ВПМС.

Тежестта на заболяването при болните е оценявана според скалите EDSS и MSFC. Резултатът от EDSS е изчисляван според стандартизираните критерии (2, 5, 7). MSFC включва три теста (11). При първия тест (Timed 25-Foot Walk, 25-FWT) се определя времето (в секунди) за изминаване на точно определено разстояние от 25 фута (около 8 м). При втория тест (9-Hole Peg Test, 9-HPT) се определя времето (в секунди) за манипулиране с 9 пръчици с всяка ръка поодделно, които трябва да се поставят в стандартно изработена дъска с дупчици. При третия тест (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT 3 sec или PASAT 2 sec) се отчита броят и процентът на верните отговори при събиране наум на серия прости числа от 1 до 9, подавани чрез звуков запис, в интервал през 3 или 2 секунди.

В нашето проучване не сме изчислявали обобщения статистически Z-резултат, както се препоръчва за MSFC (3), а разглеждаме и анализираме отделните и/или средните стойности (MEAN, ±SD) на трите теста на MSFC, поради по-лесното им практическо възприемане и приложение в практиката. Използваният статистически метод за сравнение между групите с нееднакво разпределение е t-test при ниво на сигнификантност минимум $p<0.05$, а при определяне на връзка между показателите от MSFC и EDSS е тестът за множествена регресия – метод за съпоставяне на независими променливи. Най-използваният корелационен коефициент R е този на Пиърсън. Той е линеен показател, използван за интервални променливи. Стойностите на този коефициент варират от -1 до +1. Степента на връзка между две променливи е определена както следва: при $0 < R < 0,3$ има слаба корелация; $0,3 < R < 0,5$ – умерена корелация; $0,5 < R < 0,7$ – значителна корелация; $0,7 < R < 0,9$ – висока корелация; $0,9 < R < 1,0$ - много висока корелация. Знаците „+” и „–“ определят посоката на връзката. Когато връзката е положителна, тогава при нарастване на единия показател, нараства и другият. При отрицателна връзка, ако единият показател намалява, намалява и другият. Този коефициент показва нивото на надеждност.

РЕЗУЛТАТИ

Болните с ПРМС са по-млади от тези с ВПМС ($p<0.05$) и имат по-кратка давност на заболяването ($p<0.01$, Таблица 1). Неврологичният дефицит по скалата EDSS при пациентите с ПРМС е по-малка и варира от 1 до 4.5 (средна EDSS 2,5 ±0,9) срещу тази при ВПМС, вариращa от 3.5 до 6.5 (средна EDSS 5.4 ±0.7) ($p<0.001$). Оценката по EDSS при всички болни е била 2.88 ±5.5.

Всички средни показатели на MSFC са значимо по-добри при болните с ПРМС от тези с ВПМС, най-изразено това е при измерване на ходенето на 25 фута и теста PASAT ($p<0.001$). Дясната ръка е била доминираща при всички изпитвани и независимо от степента на засягане. Тестът винаги е бил извършван по-бързо с дясната ръка и по-бавно с лявата ръка, което е аналогично и при болните с ВПМС. Средното време на изпълнение на теста 9-HPT между двете групи не показна статистическа разлика ($p>0.05$). По отношение на теста за запомняне и бързо смятане на серия от прости числа PASAT, болните са се справяли по-добре при паузи от 3 секунди, отколкото на 2 секунди. Има статистически значима разлика между тези двата теста и когнитив-

Таблица 1. Средни стойности и стандартни отклонения при болните с ПРМС и ВПМС

Параметър	RRMS (n = 56)		SPMS (n = 27)		t-test, p
	MEAN	SD	MEAN	SD	
Възраст (год.)	34,6	8,8	41,3	8,3	0,001
Давност на МС (год.)	5,2	3,8	11,3	5,6	0,0001
EDSS	2,5	0,9	5,4	0,7	0,0001
MSFC* 25-FWT	5,9	1,5	9,7	3,0	0,0001
9 HPT-Right	22,0	3,8	24,1	6,7	0,068
9 HPT-Left	23,8	5,0	25,9	6,8	0,086
PASAT 3”	51,3	8,0	41,5	10,6	0,0001
PASAT 2”	45,4	8,7	36	10	0,0001

*25-FWT9, време в секунди за ходене на 25 фута; 9HPT-Right, време в секунди за манипулиране на 9 пръчици с дясна и 9 HPT-Left – с лява ръка; PASAT 3”, брой правилни отговори при смятане на серия от прости числа, подавани през интервал от 3 секунди и PASAT 2”, - съответно през 2 секунди.

ните нарушения при групите болни с ПРМС и ВПМС ($p > 0.05$).

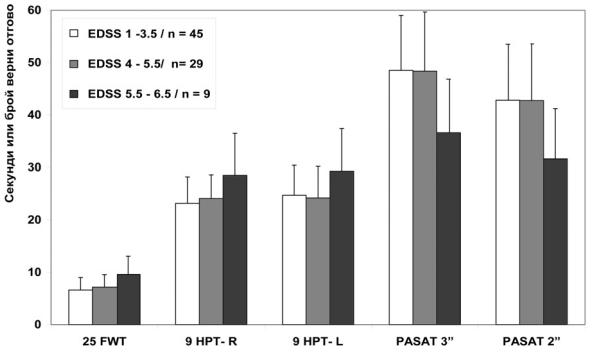
Резултатите от Таблица 2 демонстрират, че полът, възрастта или индексът на телесна маса - BMI не влияят значимо върху изпълнението на тестовете при болните с ПРМС и с много малки несигнификантни разлики при болните с ВПМС. Висока и много висока е корелацията (0,81-0,98) между EDSS и съответно възрастта, BMI и тестовете на MSFC при болните с ВПМС, за разлика от тези с ПРМС.

Таблица 2. Различни степени на корелация със средните показатели на MSFC и други фактори при мъже и жени с ПРМС и ВПМС.

Параметър Форма на МС	Мъже (n = 37) MEAN	SD	Жени (n = 46) MEAN	SD	R-жени	R-мъже
RRMS	**N=23**		**N=33**			
EDSS	2.5	0.9	2.5	0.9	0.20	0.20
Възраст	34.2	8.5	34.4	8.8	0.21	0.21
BMI	25.3	5	24.4	5.0	-0.31	- 0.31
Давност на МС	5.2	3.8	5,4	4	0.19	0.19
MSFC 25 FWT	5.9	1.5	5.9	1.5	0.11	0.11
9 HPT-Right	21.9	3.9	21.9	3.8	-0.16	- 0.16
9 HPT-Left	23.8	5.2	23.7	5	0.08	0.08
PASAT 3"	51.7	7.9	51.4	8	0.01	0.01
SPMS	**N=14**		**N=13**			
EDSS	5,4	0,7	5,4	0,7	0.98	1.00
Възраст	40,6	8,3	41,3	8,3	0.90	0.92
BMI	22,5	3,9	22,3	3,8	0.97	0.99
Давност на МС	11,3	5,7	11,3	5,6	0.94	0.96
MSFC 25 FWT	9,4	3,0	9,7	3,0	0.94	0.99
9 HPT-Right	24,5	6,8	24,1	6,7	0.91	0.92
9 HPT-Left	26,0	7,0	25,9	6,8	0.90	0.92
PASAT 3"	41	11	42	11	0.81	0.83

На фигура 1 и таблица 3 са показани средните стойности (+SD) при изпълнението на тестовете от MSFC при групи с конкретен дефицит по EDSS. Групите болни с EDSS 1-3,5, сравнени с тези с EDSS 4,0-4,5 (въпреки нееднаквия им брой, респективно 45 срещу 29) не се различават статистически и по същество в изпълнението на MSFC тестовете. Разликата е съществена само при третата група болни с EDSS от 5,5 до 6,5 т (най-тъмната колона), независимо от малкият им брой. Висока е корелацията за теста при изминаването на 25 фута (0,75-0,88), но при всички други показатели степента на корелация нараства с увеличение на EDSS резултата.

На таблица 4 е показана зависимостта на показателите от изпълнението на MSFC и давността на МС. Пациентите са разпределени в три групи според давността на заболяването, съответно - до 5, до 10 и над 10 години. Само 16% от болните с ПРМС са били с давност над 10 години, а 55,6 % от тези с ВПМС. Статистически значими са разликите за средната EDSS оценка, ходенето на 25 фута, и „когнитивните тестове" PASAT 3" и PASAT 2" при давност на МС над 10 години. Незначителни са разликите в средната оценка за изпълнението на мануалния тест с 9-те пръчици.



Фигура 1. Резултати от изпълнение на тестовете на MSFC в средни стойности (и +SD) при групи болни с различен EDSS.

ОБСЪЖДАНЕ

Според някои проучвания MSFC има по-висока чувствителност относно приложената терапия отколкото EDSS (3, 7, 9, 10, 18). MSFC се изпълнява бързо и лесно, след съответно обучение и прилагане на стандартизиран протокол (11, 13, 15).

Анализът на данните от литературата и нашето проучване показва, че двете скали са взаимосвързани и то с висока степен на корелация между някои от компонентите. Всеки един от тестовете на MSFC самостоятелно би могъл да се използва като предиктор по отношение на промяната на общата оценка от неврологичния статус. Те могат да покажат по-рано от EDSS промяната в неврологичното състояние на пациентите (3, 9, 11, 14, 17, 18).

Впечатление от нашите резултати правят по-високите стойности на отделните компоненти на MSFC при болните с ВПМС спрямо общата оценка на EDSS. Това се очаква, тъй като тези пациенти са обикновено с по-дълъг ход на заболяването и по-висока инвалидност (16).

Походката при изследваните от нас болни с МС зависи (16) от засягането на пирамидните пътища за краката (сила и спастицитет), нарушението на координацията и сетивността, степента на уморяемост, както и от давността на болестта и физическата кондиция на конкретния пациент (по-бърза е походката при млади болни с ПРМС и минимален дефицит). При изследване на връзката между компонента на MSFC (25-FWT– като измерение за функциите или дефицита в краката) и EDSS се получават някои резултати с висока степен на корелация - най-високо ниво на взаимовръзка с 25-FWT и по-малко с конгнитевните измерения PASAT 3" и PASAT 2".

Смятаме, че изминаването на 25 фута за повече от 9 секунди, изпълнението на теста с деветте пръчици за повече от 30 секунди и възможността за не повече от

Таблица 3. MSFC и корелационни параметри при групи болни с различни EDSS резултати.

MSFC Параметър	EDSS 1 -3,5 (n= 45) MEAN	SD	R	EDSS 4 - 5,5 (n =29) MEAN	SD	R	EDSS 6 - 6,5 (n =9) MEAN	SD	R
25 FWT	6,6	2,4	0.75	7.16	2,19	0.81	9,6	3,3	0.88
9 HPT- Right	23,1	5,1	0.38	22.04	4.5	0.51	28,5	8,0	0.68
9 HPT- Left	24,7	5,7	0.14	24.19	6.0	0.34	29,3	8,1	0.44
PASAT 3"	48,5	10,5	-0.44	48.36	11.3	-0.68	36,6	10,2	-0.74
PASAT 2"	42,8	10,7	-0.43	42.72	10.7	-0.60	31,6	9,6	-0.66

Таблица 4. Зависимост на средните показатели (+SD) на MSFC тестовете и давността на МС.

Параметър	Давност до 5 г (n=36)		Давност от 5-10 г (n=25)*		Давност над 10 г (n=21)**	
MSFC	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
Ср. давност (год)	2,8	0,9	7,0	5,1	14,8	3,7
EDSS	2.7	1.3	3.1	1.6	4.1	1.8
25 FWT	6.2	2.5	6.9	2.5	8.4	3.1
9 HPT-R	21.9	4.6	22.8	5.1	24.7	6.6
9 HPT-L	24.1	5.5	24.5	5.8	25.3	7.2
PASAT 3”	51.3	9.3	48.6	9.8	41.1	10.3
PASAT 2”	45.3	9.4	42.8	10	35.3	10.1

40% верни отговори при PASAT 3”, определят EDSS дефицита при даден пациент с МС като по-голям от 5.5. Според нашите данни се очертава тенденция, която би могла да намери по-лесно практическо приложение в амбулаторната оценка на болните с МС, отколкото строгия статистически Z-резултат на MSFC. Клиничната значимост на определяния Z-резултат при MSFC не винаги е ясна, поради съществуването на неизбежната разлика между чувствителност на даден тест и клиничната му практическа приложимост. От друга страна за изследователски цели при големи проучвания, което в нашето малко по обем изследване не е изчисляване, е важно да се определя промяната на композиционния Z-резултат на MSFC спрямо изходното му ниво – т.е. един валиден математически показател при и след определено лечение (1, 2, 3, 15).

По отношение на когнитивния тест за запомняне и бързо смятане на числа PASAT, нашите болни са се справяли по-добре при сериите с паузи на 3 секунди отколкото на 2 секунди. Този тест подлага на изпитание възможностите за елементарно смятане с пренасяне над 10, краткосрочна фиксационна (оперативна) памет и способността за внимание и концентрация около 3 минути (19). Повтаряйки теста при някои болни обаче наблюдавахме по-добро изпълнение при сериите през 2 секунди, може би защото краткосрочното запомняне позволява по-малък процент забравяния, при подаване на следващото число на втората вместо на третата секунда. Трябва да отчетем, че много от болните се притесняват когато изпълняват теста PASAT, ето защо се търсят други когнитивни тестове, които се приемат по-лесно от болните (напр. Symbol Digits Modalities Test). Показателите при нашия контингент за корелация на MSFC с хода и давността на заболяването са аналогични с описаните от други автори (10, 14, 18, 19).

Бъдещото развитие на количествената оценка при МС чрез MSFC е чрез добавяне на тест за прецизно изследване на зрителните функции (скали на Sloan с различен контраст) и чрез разработване на алтернативни тестове за всички домени на оценка на дефицита. Някои от компонентите на MSFC сега се използват при други заболявания, например тестът с манипулирането с 9-те пръчици (9-HPT) се прилага като допълнителна количествена оценка на дефицита при цервикална спиндилогенна миелопатия (8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ние наблюдавахме значителни корелации между MSFC показателите и EDSS, които демонстрират, че стойностите на отделните тестове на MSFC са клинично значими. Корелационните коефициенти са с положителен знак, което означава, че при промяна в посока нарастване на един от тези показатели, ще нарасне и оценката на EDSS. Така изредените по-горе компоненти на MSFC: 25FWT, PASAT 3" и PASAT 2", могат да се използват като предиктор за неблагоприятна EDSS промяна. Настоящото проучване потвърждава препоръките на National Multiple Sclerosis Society Task Force за приложение на MSFC като клинична скала за надеждна динамична количествена оценка. Дефинирането на параметрите на дефицита може да е по-точно от колкото чрез скалата на Куртцке. Затова сме убедени в необходимостта, MSFC да бъде използван по-широко в клиничната ни практика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amato MP, Portaccio E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2007 15;259(1-2):118-22.
2. Balcer LJ. Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis. J Neuroophthalmol. 2001 Dec; 21(4):296-301.
3. Cutter GR, Monika BL, Rudick RA, Cookfair DL. Fischer JS. Petkau J, Karl S, Weinshenker, BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW. Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S; Thompson A, Willoughby E. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 1999, 122; 871-882.
4. Hayes JA, Black NA, Jenkinson C, Young JD, Rowan KM, Daly K, Ridley S. Outcome measures for adult critical care: a systematic review. Health Technol Assess. 2000;4(24):1-111. PMID: 11.
5. Kappos L, Lechner-Scott J, Lienert C. Neurostatus training and documentation CD-ROM for a standardized neurological examination and assessment of Kurtzke's functional systems and expanded disability status scale for MS patients. Basel, Switzerland: Point de Vue Audiovisuelle Produktionen, 2003. (http://www.neurostatus.net/training/training.php.)
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33:1444–52.
7. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. Arch Neurol. 2000 Sep; 57(9):1319-24.
8. Olindo S, A Signate, A Richech, P Cabre, Y Catonne, D Smadja, and H Pascal-Mousselard. Quantitative assessment of hand disability by the Nine-Hole-Peg test (9-HPT) in cervical spondylotic myelopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 965-967.
9. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2004, 15; 218(1-2):3-7.
10. Provinciali L, Ceravolo MG, Bartolini M, Logullo F, Danni M. A multidimensional assessment of multiple sclerosis: relationships between disability domains. Acta Neurol Scand. 1999 Sep; 100 (3):156-62.
11. PMID: 10050902Robert JF. Overview of the MS Functional Composite. Biogen Idec Investigators' Meeting, Dublin April 2007.
12. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J,et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. [Review]. Ann Neurol 1996; 40: 469–79.
13. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcome Assessment Task Force. Ann Neurol 1997, 42:379–82.
14. Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fisher E, Dougherty D, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Miller D, Simonian NA. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS. Neurology 2001 22; 56 (10):1324-30.
15. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. Mult Scler. 2002 Oct; 8(5):359-65.
16. Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH, Mihai C, Donohoe KM, Petrie MD, et al. The measurement of ambulatory impairment in multiple sclerosis. Neurology 1997; 49: 1419–24
17. Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. Brain. 1999 Jan;122 (Pt 1):141-59.
18. Whitaker JN, McFarland HF, Rudge P, Reingold SC. Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis.Mult Scler 1995; 1: 37–47.
19. Wiens AN, Fuller KH, Crossen JR. Paced Auditory Serial Addition Test: adult norms and moderator variables. J Clin Exp Neuropsychol 1997; 19: 473–83.

Адрес за кореспонденция:

Д-р М. Клисурски, дм, гл. асистент
Клиника по неврология
УМБАЛ “Царица Йоанна– ИСУЛ”
Ул. “Бяло море” № 8, 1527 София
Тел: (+359 2) 9432-597 / 160

Оригинални статии
ПОСТУРАЛНА СТАБИЛНОСТ НА ПАЦИЕНТИ С ОСТРА ЕДНОСТРАННА ПЕРИФЕРНА ВЕСТИБУЛОПАТИЯ

К. Стамболиева [1], Г. Ангов [2]
[1]Институт по невробиология, БАН
[2]Кабинет по невро-отология, МБАЛ "Александровска"

SUMMARY

POSTURAL STABILITY OF PATIENTS WITH ACUTE PERIPHERAL VESTIBULOPATHY

K. Stambolieva, G. Angov

Acute unilateral peripheral vestibulopathy is caused by loss of the function of one labyrinth. The condition is characterized by intense prolonged vertigo, postural instability characteristic nystagmus and vegetative symptoms.

PURPOSE: To examine the changes in the postural stability in patients with OEPV 15 after vertigo attack by static stabilography.

MATERIAL AND METODS: Studied were 15 patients with OEPV with the involvement of the left ear. Postural stability of the patients was evaluated by comparing their stabilographic performance with those of a control group of 20 healthy people. The balance was evaluated on the basis of changes in the following parameters: mean velocity, amplitude and power spectral density of the displacement of center of foot pressure in sagital and frontal planes. To calculate the power spectra of the stabilograms was used Fast Fourier transformation. To determine the impact of disease on the parameters of postural stability was used three ways ANOVA with factors: A - "disease", B - "visual inputs" and C -" direction of oscillations".

RESULTS: It was found statistical significance of the factors "disease" and "visual inputs" for the mean amplitude. It was found a negative correlation between fluctuations in the X and Y planes, which increased with shutdown of visual input in patients, unlike the healthy controls where the correlation is positive. There is reliable increase in mean values of the stabilographic parameters in patients compared with those in healthy persons only in the survey with closed eyes. The spectral analysis of the stabilograms of patients with OEPV showed typical concentration of power spectrum in the low frequencies - 0.15 - 0.5 Hz.

CONCLUSION: Our results showed that visual information is crucial to maintaining postural stability in patients with OEPV. Based on the results of the survey of postural stability of patients with OEPV we suppose, that the central mechanisms of regulation of posture is reflected in the speed and low frequency components of the spectrum of the postural fluctuations, while the afferent information received from the three sensory systems - on their amplitude values.

KEY WORDS: peripheral vestibulopathy, vestibular dysfunction, posturography, postural stability, balance.

РЕЗЮМЕ

Острата едностранна периферна вестибулопатия се причинява от отпадане на функцията на единия лабиринт. Състоянието се характеризира с интензивен продължителен световъртеж, постурална нестабилност, характерен нистагъм и вегетативни прояви.

ЦЕЛ: Да се проучат промените в постуралната стабилност при пациенти с ОЕПВ 15 след световъртежната атака посредством статична стабилография.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКИ: Изследвани бяха 15 пациента с ОЕПВ със засягане на лявото ухо. Постуралната стабилност на пациентите беше оценена чрез сравняване на стабилографските им показатели с тези на контролна група от 20 здрави лица. Равновесието беше оценено въз основа на промените в параметрите: средна скорост, средна амплитуда и средна спектрална мощност на преместване на центъра на тежестта в сагиталната и фронтална равнини. За изчисляване на спектрите на мощностите на стабилограмите беше използвана Бърза трансформация на Фурие. За определяне влиянието на заболяването върху параметрите на постуралната стабилност беше използван трифакторен вариационен анализ - ANOVA с фактори: А -"заболяване", В - "зрителен вход" и С - „посока на колебанията".

РЕЗУЛТАТИ: Установи се статистическа значимост на факторите „заболяване" и „зрителен вход" само за средната амплитуда. Установи се отрицателна корелация между колебанията в X и Y равнини, която нараства при изключване на зрителния вход при болните, за разлика от здравите контроли при които корелацията е положителна. Наблюдава се достоверно нарастване на средните стойности на стабилографските параметри при болните в сравнение с тези при здрави лица само при изследването със затворени очи. Спектралният анализ на стабилограмите на пациенти с ОЕПВ показа характерно концентриране на мощността на спектъра в областта на ниските честоти - 0.15 – 0.5 Hz.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Нашите резултати показаха, че зрителната информация има първостепенно значение за запазване на постуралната стабилност при ОЕПВ. Въз основа на получените резултати от изследването на позната стабилност на болни с ОЕПВ предполагаме, че централните механизми на регулация на позата се отразяват в скоростта и нискочестотните компоненти на спектъра на постуралните колебания, докато аферентната информация, постъпваща от трите сензорни системи – върху амплитудните им показатели.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: периферна вестибулопатия, вестибуларна дисфункция, постурография, постурална стабилност, равновесие.

ВЪВЕДЕНИЕ

Острата едностранна периферна вестибулопатия (ОЕПВ) се причинява от отпадане на функцията на лабиринта в засегнатото ухо, което провокира продължителен световъртеж.

Етиологията на ОЕПВ не е напълно изяснена. Допускат се два възможни етиологични фактора: вирусна инфекция на вестибуларния нерв и лабиринта или исхемия в басейна на лабиринтната артерия (1).

ОПВ е с много характерена симптоматика, състояща се от интензивен постоянен световъртеж, залитане към засегнатото ухо, нистагъм с бърза фаза към здравото ухо, гадене и повръщане, без съпътстващи слухови оплаквания. Световъртежът е с продължителност над 24 часа, не зависи от положението на главата и най-чес-

то се описва от пациентите като чувство за ротация. Преобладават залитания към страната на засегнатото ухо. Окончателната диагноза на ОПВ се поставя посредством битермален калоричен тест. За патологичен резултат се приема наличието на калорична пареза по-голяма от 25%. (1).

Обикновено световъртежът при ОЕПВ отминава за 2-3 дни до една седмица. В рамките на две седмици обикновено намалява усещането за постурална нестабилност и пациентите могат да ходят свободно, без придружител. След отминаване на световъртежа за около 2 до 4 месеца остава лека замаяност, която се засилва при резки движения на главата.

Целта на изследването беше определяне на промените в постуралната стабилност на пациенти с едностранна ОПВ 15 дни след световъртежната атака, посредством прилагане на неинвазивен, щадящ пациента метод, какъвто е статичната стабилография.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКИ

Бяха изследвани 15 пациента (9 жени и 6 мъже) на средна възраст 53.5±10.7 г. с ОеПВ със засягане на лявото ухо. Постурална стабилност на пациентите беше оценена чрез сравняване на стабилографските им показатели с тези на контролна група от 20 здрави лица на средна възраст 51.3±9.54 г. (10 жени и 10 мъже).

При провеждане на стабилографското изследване лицата стояха спокойно изправени върху специализирана стабилографска платформа (2), с ръце спуснати до бедрата и с ветрилообразна позиция на стъпалата (събрани пети на разстояние 3 cm една от друга и ъгъл между стъпалата около 30^0). Бяха регистрирани едновременно колебанията на тялото във фронталната (X) и сагитална (Y) равнини. Дизайнът на изследването включва:

(а) регистрация на позните колебания при спокоен стоеж с отворени очи с поглед, фиксиран в точка върху панел разположен на нивото на очите на разстояние 2 m от изследваното лице и

(б) при затворени очи. Продължителността на всяка експериментално изследване беше 30 s, а честотата на дискретизация на стабилографските сигнали - 100 Hz.

Постуралната стабилност беше оценена въз основа на промените в параметрите : средна скорост (MV_y и MV_x), средна амплитуда (MA_X и MA_Y) и средна спектрална мощност (MPSD) на преместване на центъра на тежестта (ЦТ) в сагиталната и фронтална равнини. За изчисляване на спектрите на мощностите на стабилограмите беше използвана Бърза трансформация на Фурие. Спектрите бяха нормирани спрямо индивидуалната максимална спектрална мощност. Беше определена средната спектрална мощност в пет честотни диапазона на относителния спектър на мощностите: 0.15-0.5 Hz, 0.5-1.0 Hz, 1.0-2.0 Hz, 2.0-3.0 Hz и 3.0-5.0 Hz. (3).

Използвани са непараметрични статистически методи за сравнение на резултатите от стабилографското изследване на пациентите с едностранна ОПВ и здравите лица. За определяне влиянието на заболяването върху параметрите MA и MV беше използван трифакторен вариационен нанализ - ANOVA (Statistica 5.0, Stat Soft Inc., USA, 2001) с фактори: А -**"заболяване"** (с поднива: пациенти с ОПВ и здрави контроли), В - **"зрителен вход"** (с поднива: отворени и затворени очи) и С - **„посока на колебанията"** (по X и по Y). При статистически значим ефект на факторите за оценка на статистическата значимост на разликите между средните стойности при степен на значимост $p<0.05$ беше приложен Dunnett (при наличие на разлики в дисперсиите на показателите) или Bonferrroni test.

РЕЗУЛТАТИ

От направения вариационен анализ установихме статистическа значимост ($p<0.05$) на факторите **„заболяване"** и **„зрителен вход"** само за параметъра MA, (табл.1).

Таблица 1 Резултати от трифакторен вариационен анализ ANOVA на постурални колебания на пациенти с ОПВ с фактори: А – „заболяване" (поднива - здрави и пациенти); В - „зрителен вход" (отворени и затворени очи) и С - „посока на колебанията" (по X и по Y). Със звездичка (*) е отбелязана значимостта на фактора при $p<0.05$.

Параметър		F	Ниво на значимост
MA	A (1,119)	4.102	0.053*
	B (1,119)	5.182	0.031*
	C (1,119)	1.913	0.078
	A x B	3.373	0.178
	A x C	0.117	0.914
	B x C	0.234	0.813
	A x B x C	0.123	0.911
MV	A (1,119)	0.331	0.954
	B (1,119)	3.311	0.086
	C (1,119)	61.13	0.079
	A x B	0.654	0.426
	A x C	0.271	0.606
	B x C	0.102	0.916
	A x B x C	2.980	0.096

Средните стойности на MA и MV, характеризиращи позната стабилност при изправен стоеж на пациентите с левостранна ОПВ са представени в табл.2.

Таблица 2 Средни стойности и стандартно отклонение на средната на основните параметри MA и MV на постурални колебания на пациентите с левостранна ОПВ.

Параметър	Отворени очи	Затворени очи
MAX (cm]	0.30±0.08	0.44±0.09
MAY (cm]	0.34±0.05	0.46±0.07
MVX (cm/s]	1.31±0.27	1.38±0.19
MVY (cm/s]	2.34±0.23	2.58±0.31

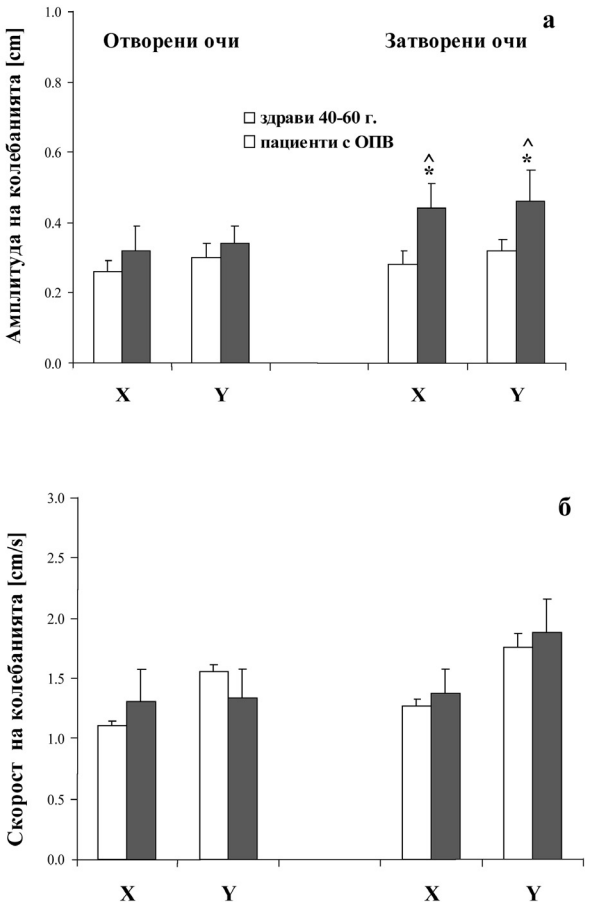
Установихме отрицателна корелация (r_{xy}= -0.24±0.13) между колебанията в X и Y равнини, която нараства (r_{xy}= -0.31±0.23) при изключване на зрителния вход, за разлика от здравите контроли при които rxy е положителна (0.25±0.18 при изследване с отворени и 0.17±0.12 при затворени очи).

Наблюдавахме достоверно нарастване ($p<0.05$) в средните стойности на стабилографските параметри MA при болните в сравнение с тези при здрави лица само при изследването със затворени очи (фиг. 1а).

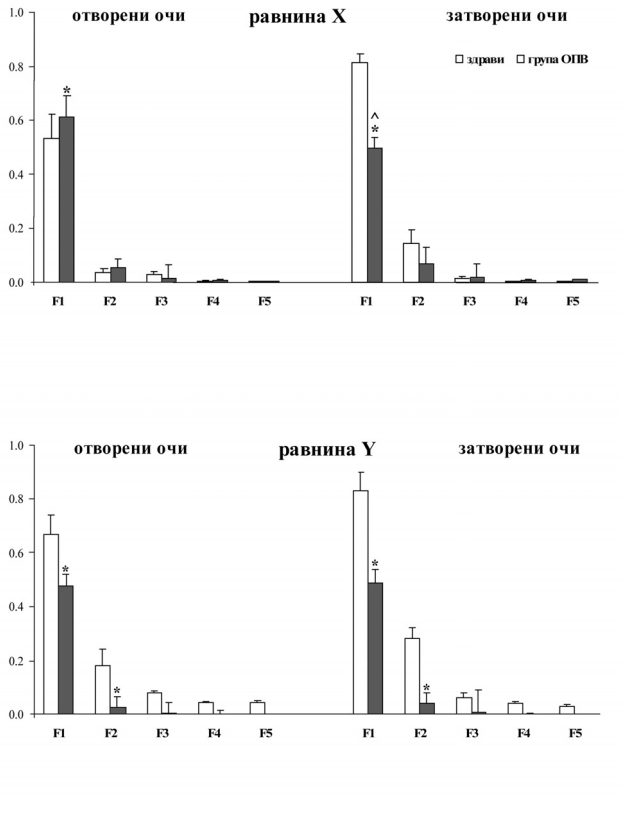
Не установихме промени в MV на постурални колебания при пациентите с ОПВ (фиг. 1б).

Спектралният анализ на стабилограмите на пациенти с ЕОПВ показа характерно концентриране на мощността на спектъра в областта на ниските честоти (0.15 – 0.5 Hz) (фиг. 2).

В честотния диапазон 0.15 – 0.5 Hz във фронталната равнина, само при изследване с отворени очи установихме статистически значимо нарастване на средната спектрална мощност на позните колебания ($p<0.05$) при пациентие с ЕОПВ в сравнение с тази при здрави лица. В останалите експериментални условия мощността на спектъра в този честотен диапазон беше значимо по-



Фиг. 1 Средна амплитуда (а) и средна скорост на позните колебания (б) в равнините X и Y при изследване с отворени и затворени очи на група от пациенти с левостранна ОПВ и контролна група от здрави лица. С (^) са означени статистически достоверните разлики между експерименталните условия - отворени и затворени очи, а със звездичка (*) - между пациентите и здравите лица.



Фиг. 2 Относителни мощностни спектри на стабилограмите на пациенти с ОПВ в двете равнини при отворени и затворени очи, разпределени в честотните диапазони: F1 (0.15-0.5 Hz), F2 (0.5-1.0 Hz), F3 (1.0-2.0 Hz) , F4 (2.0-3.0 Hz) и F5 (3.0-5.0 Hz). С (^) са означени статистически достоверни различия между изследванията с отворени и затворени очи; а със звездичка (*) - между здрави и пациенти.

малка от тази на здравите контроли($p<0.05$).

Изключването на зрителния вход оказа влияние единствено за стойността на средната спектрална мощност на постуралните колебания във фронтално направление, като значимо я понижи ($p<0.05$).

За спектралната мощност на постуралните колебания на пациентите с ЕОПВ в сагиталната равнина установихме значимо намаление също и в честотния диапазон 0.5 – 1.0 Hz в сравнение със здравите контроли и при двете експериментални условия (фиг.2).

ДИСКУСИЯ

Известно е, че честотата на постуралните колебания при спокоен изправен стоеж на здрави лица е в границите от 0.1 – 2 Hz, като в екстремални условия както и при развитие на болестен процес достига до 5 Hz. За разлика от изследователите Aggashyan и Scott и съавт. (4, 11). прилагащи спектралния анализ за качествена оценка на промените в спектъра на мощностите на стабилограмите (изменение на формата на обвиващата крива на спектъра и пиковите честоти), както и Prieto и съавт.(10) и Yokoyama и съавт. (12), използващи като количествена оценка общата спектрална мощност на позните колебания ние разделихме спектъра на 5 честотни ленти (0.15-0.5Hz, 0.5-1.0Hz, 1.0-2.0Hz, 2.0-3.0Hz и 3.0-5.0Hz), в които нормирахме и определихме като количествена характеристика средната спектрална мощност в диапазона, което ни даде възможност да диференцираме промените в спектралната мощност за определените честотни ленти от спектъра на постуралните колебания за всяко експериментално условие.

За разлика от здравите лица, при пациентите с ЕОПВ беше установена отрицателна корелация между колебанията в двете ортогонални равнини. Предполагаме, че в следствие едностранно променения функционално състояние на вестибуларния апарат и създалата се асиметрия между двустранно постъпващата в ЦНС вестибуларна информация, се провокира промяна в начина на поддържане на позата, аналогична с промените провокирани при стоеж върху скъсена опора, където според Horak и Nashner (9) настъпва промяна в стратегията на поддържане на изправения стоеж от глезенна в бедрено-глезенна, което се отразява в нарастване на фронталните колебания.

Острата едностранна периферна вестибулопатия е свързана с отпадане на функцията на лабиринта в засегнатото ухо. Резултатите от спектралният анализ на колебанията в позата на пациенти с ОПВ показват съсредоточаване на спектралната мощност в диапазона на ниските честоти (0.15 – 0.5Hz). Отпадането на функцията на лабиринта води до промени в тонуса на мускулатурата. Известно е, че двата вестибуло-спинални тракта, латерален и медиален, имат възбуждащо въздействие върху тонуса на антигравитационната муску-

латура. Загуба на лабиринтна функция води до отпадане на аферентната импулсация към ипсилатералното вестибуларно ядро (7, 8), което води до редукция на честотата на разрядите в ядрото и предизвиква субективното усещане на световъртеж и активиране на автономната нервна система. Получената асиметрия на ниво вестибуларни ядра в ствола, намалява тонуса на антигравитационната мускулатура от страната на увредения лабиринт, което провокира залитане по посока на лезията. Според Bles и съавт. (5), за минимизиране ефектите от този световъртеж, главният мозък изпраща потискащи импулси към незасегнатото контралатрално ядро, които да намалят активността му. Тъй като процесът на възстановяване от периферна вестибуларна криза продължава доста дълго – седмици, месеци и дори години мозъкът си е изработил допълнителни механизми, които да изглаждат асиметрията във вестибуларната система след вестибуларна криза. Процесът е известен като централна вестибуларна компенсация (6).

Предполага се, че при вестибуларната компенсация настъпват серия от събития във вестибуларните ядра (морфологични и биохимични), които в крайна сметка водят до появата на неоритъм в увреденото вестибуларно ядро и рекалибриране на тонуса на вестибуларната система, като по този начин значително намалява асиметрията във вестибуларната система, което води до изчезване на световъртежа и придружаващите го симптоми – гадене, повръщане и т. н. Този механизъм на еферентна инервация е все още не е напълно изяснен.

От друга страна, според хипотезата на Brandt и съавт. (6) чрез механизма на адаптация, мозъкът изгражда в хода на възстановяване след ОПВ патерн на поддържане на стабилно равновесие, като засилва влиянието на зрителната и проприоцептивна системи и по този начин, частично компенсира липсващата вестибуларна информация.

Нашите изследвания потвърждават тази хипотеза, тъй като 15 дни след острата криза на заболяването се наблюдава нормализиране на постуралната стабилност при изправен стоеж със отворени очи (няма статистически достоверни различия в стойността на всички анализирани параметри на колебанията в позата между здравите и болните с ОПВ при изследване с отворени очи). При затворени очи, аферентната информация, участваща в поддържането на изправения стоеж постъпва доминиращо от проприоцептивната система, която не е в състояние да компенсира липсата на информация при изключване на зрителния вход и увредената вестибуларна система, което се отразява в нарастване на амплитудата на позните колебания. Нашите резултати показаха, че зрителната информация има първостепенно значение за запазване на постуралната стабилност при този вид периферно вестибуларно нарушение. Изключването на зрителния вход (затваряне на очите) провокира изявата на заболяването.

Липсата на промени в средната скорост, както и намалената спектрална мощност до 2 Hz свидетелстват за промяна в модела на поддържане на изправения стоеж. Предполагаме, че промененото функционално състояние на вестибуларния апарат при управлението на позата от ЦНС се компенсира от една страна посредством механизмите на адаптация и от друга със способността на ЦНС да генерира неоритъм в увреденото вестибуларно ядро, водещ до изглаждане на асиметрията във вестибуларната система и възстановяване на тонуса на антигравитационната мускулатура.

Въз основа на получените резултати от изследването на постуралната стабилност на болни с ОЕПВ предполагаме, че централните механизми на регулация на позата се отразяват в скоростта и нискочестотните компоненти на спектъра на постуралните колебания, докато аферентната информация, постъпваща от трите сензорни системи – върху амплитудните им показатели.

ПУБЛИКАЦИЯТА Е ПО ПРОЕКТ ТН 1522 НА НАЦИОНАЛЕН ФОНД „НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ” ПРИ МОН

ЛИТЕРАТУРА

1. Ангов Г. Неврооотология. 2007, 102-112, Издателство Сиби.
2. Стамболиева К., Т. Рачева, К. Костадинов Стабилографска платформа с позиционно чувствителен фотодетектор. Сборник доклади от седма международна конференция “ Електроника- 98”, 1998, 23-25 септември, Созопол, 45-50.
3. Стамболиева К. и В. Григорова Количествен анализ на стабилографски сигнали. Сборник доклади от седма международна конференция “ Електроника- 98”, 1998, 23-25 септември, Созопол, 51-56.
4. Aggashyan R.-V. On spectral and correlation characteristics of human stabilograms. Agressologie, 13(D), 63-69, 1972.
5. Bles W, de Jong J.M., Rasmussens J.J. Postural and oculomotor signs in labyrinthine-defective subjects. Acta Otolaryngol (Stockh), 406, 101–104, 1984.

Адрес за кореспонденция:
Катерина Стамболиева
БАН, Институт по невробиология
Ул. “Акад. Г. Бончев” бл. № 23
Лаборатория “Сетивно-моторни и когнитивни процеси”
1113 София, България
E-mail: katerina_stambolieva@yahoo.com

Оригинални статии
ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ И НЕВРОНАВИГАЦИЯ ПРИ ГЛИОМИ В ОПЕРКУЛАРНАТА ОБЛАСТ НА ДОМИНАНТНАТА ХЕМИСФЕРА

Т. Шамов, Ал. Петков, Т. Ефтимов, Д. Дилков*
Клиника по Неврохирургия, Военномедицинска академия- София
* Клиника по Психиатрия, Военномедицинска академия- София

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of this study is to investigate opportunity to be used transcranial magnetic stimulation in combination with neuronavigation for mapping of speech zone onto dominant brain hemisphere. This method was used in surgery of oppercular glial tumors.

MATERIAL AND METHODS: Five patients were operated on for opercular glial tumors in dominant brain hemisphere. Transcranial magnetic stimulator "MEDTRONIC - Magstim pro" and neuronavigational system "Brain LAB – Vector vision" were used. Results: Gross total tumor removing has been performed in everyone patient. Three patients developed postoperative transient aphasia. This symptom was resolve during the first mount after the operation.

DISCUSSION: This method is useful for preoperative mapping of the speech zone. The planning of operative approach and direction of operative corridor could be performed intraoperativelly.

KEY WORDS: Transcranial magnetic stimulation, neuronavigation, brain mapping, glial tumors.

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ: Да се проучи възможността за използването на транскраниалната магнитна стимулация, съчетана с невронавигация за предоперативен "мепинг" на говорната зона, при хирургични интервенции в оперкуларната област на доминантната хемисфера.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Обект на проучването са пет пациенти, които са оперирани по повод на глиоми в оперкуларната зона на доминантната хемисфера. За локализация на говорната зона е използван транскраниален магнитен стимулатор "MEDTRONIC - Magstim pro". За планиране на оперативния достъп е използвана невронавигационна система "Brain LAB – Vector vision".

РЕЗУЛТАТИ: При всички пациенти е извършена видимо тотална ексцизия на тумора. Пациентите са проследени до третия месец след операцията, като при трима пациенти е наблюдавана преходна моторна афазия в следоперативния период, която е отзвучала в рамките на един месец.

ОБСЪЖДАНЕ: Методът е удобен за предоперативна локализация на говорната зона, както и за предоперативно планиране на оперативния достъп и интраоперативно образно водене на оперативната интервенция.

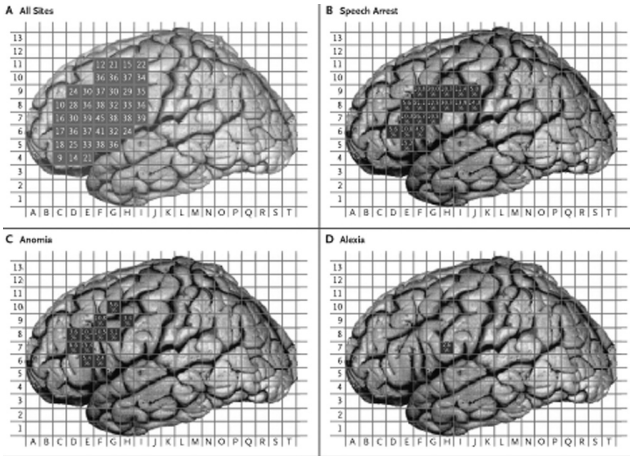
КЛЮЧОВИ ДУМИ: Транскраниална магнитна стимулация, невронавигация, кортикален мепинг, глиални тумори.

УВОД

В невроонкологията общоприето е становището, че преживяемостта е в пряка зависимост от радикалността на хирургичната интервенция. В този аспект, туморите, разположени в оперкуларната област на доминантната мозъчна хемисфера представляват предизвикателство за хирурга, тъй като са в пряка близост до коровите полета, имащи връзка с говора, а също така и проекционните и асоциативни влакна, които са във връзка с тези зони. Свързването на говорните функции с определени анатомични структури е недостатъчно за интраоперативното им съхранение, поради вариабилността в кортикалната организация, дисторзията на мозъчните гънки вследствие на туморния мас-ефект, както и функционалната реорганизация вследствие на функционалната пластичност на мозъчната кора. (4, 6, 9, 10, 11, 12, 18)

На практика се оказва, че полетата, свързани с говорните функции, могат да бъдат разположени извън зоната на Брока. Тези факти се потвърждават от класическите методи на интраоперативен кортикален мепинг. Освен това, лезии във фронталния лоб на доминантната мозъчна хемисфера клинично могат да се изразят не само с моторна афазия, но и с аномия и алексия. (15)

Резултатите /фиг. 1/ са вследствие на 1237 интраоперативни кортикални стимулации. На панел А са представени броят на стимулациите в определено поле, които са довели до промени в говора. На панелите В, С и D е представена вариабилността на стимулациите, които водят до моторна афазия (В), аномия (С) и алексия (D). (15)



Фиг. 1 Зони от фронталния лоб, имащи отношение към говорните функции (по данни на Sdnai и Berger-2008 г.).

Класическите методи на интраоперативен мепинг са разработени и детайлно развити в работите на Ojeman (9, 10, 11, 12). При тях се провежда директна електрическа стимулация на определени корови полета, а също така и на субкортикалните проводникови полета.

През 1985 г. Barker et al. (1) въвеждат метода на транскраниалната магнитна стимулация. Принципно методът се основава на това, че токовете протичащи в бобина индуцират магнитно поле, векторът на което е перпендикулярен на електричното поле, т.е. на плоскостта на бобината. Магнитното поле преминава през тъканите на главата и индуцира електричен разряд в невроните на кората, без да причинява болка. (14) Тран-

скраниалната магнитна стимулация може да се използва като стимулационна техника, обикновено когато чрез единичен стимул се активират участъци от моторната кора и се отвежда М-отговора от съответстващите на тези зони мускули. (6 ,8)

Освен като стимулационна техника, методът може да се използва и като репетитивна стимулация, при която се предизвиква инхибиция на нервните импулси вследствие на честотните стимули, които предизвикват задържане на определени невронални популации в рефрактерна фаза. Репетитивната стимулация може да се използва за потискане на процесите, които участват в генерирането на говора във фронталния лоб на доминантната хемисфера. (5, 8) Този метод може да се използва и за детерминация на речевата доминантност. (13)

Разработени са невронавигационни системи, при които на стимулационната бобина е поставена референтна звезда и по този начин е възможно да се прави мепинг на моторната кора, на полетата ангажирани с речта и на първичните зрителни полета. (16)

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

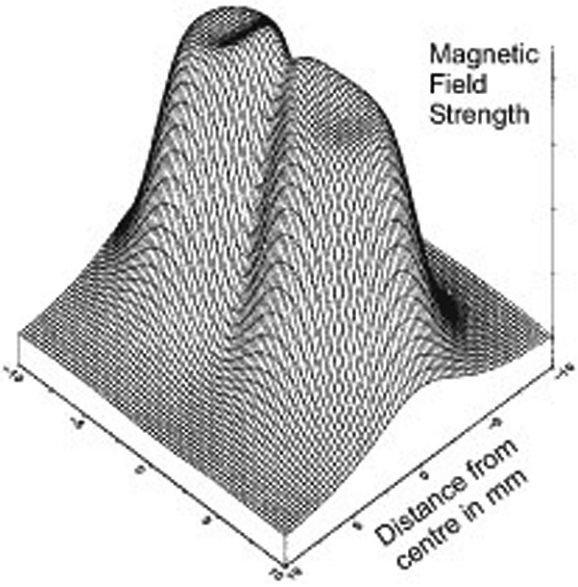
В настоящото проучване си поставихме задача да проучим възможността транскраниалната магнитна стимулация да се използва за предоперативен мепинг на зоната на Брока и за планиране на неврохирургичния достъп при пациенти с глиални тумори, разположени в оперкуларната област на доминантната хемисфера. Приложихме метода на транскраниална магнитна стимулация съвместно с конвенционална невронавигация.

За оценка на супресията на говорните полета сме използвали невропсихологичните методи с цел тяхното оптимализиране.

Сравнили сме методиката с методите на интраоперативна електростимулация (отразени в достъпната литература) и сме изтъкнали предимствата и недостатъците при използването на транскраниалната магнитна стимулация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

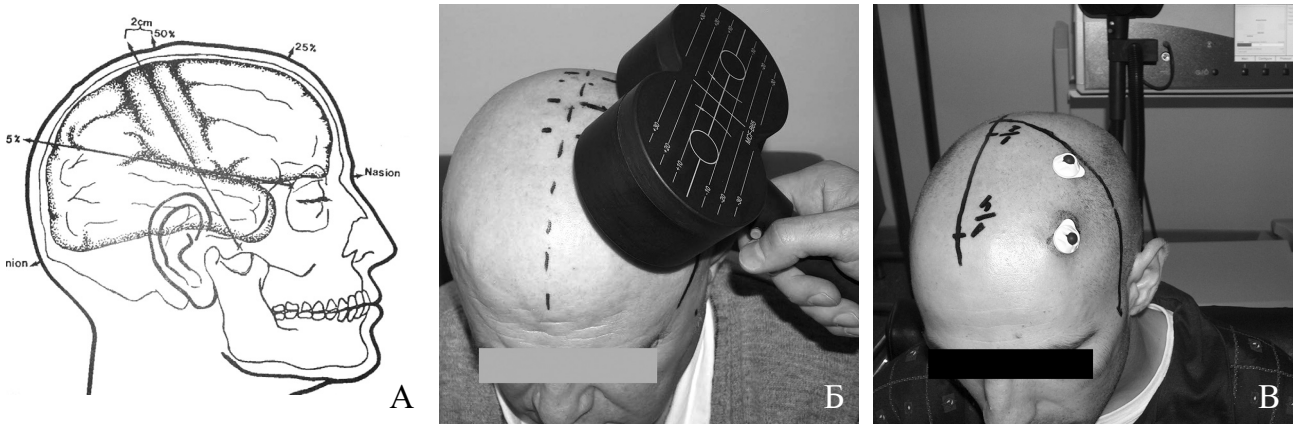
За периода 2006-2008 година в Клиниката по неврохирургия на ВМА-София са оперирани пет пациенти с глиални тумори в оперкуларната област на доминантната хемисфера. При всички пациенти е проведена предоперативна контрастна МРТ и КТ по протокол за невронавигация. За предоперативен мепинг на говорната зона е използван транскраниален магнитен стимулатор “MEDTRONIC - Magstim pro”. Стимулиращата бобина е тип осморка с диаметър на кръговите части 8 cm. Пиковият интензитет на магнитното поле, под пресечната част на кръговете е около 2,2 Tesla, с фокусиране на площ около 1-1,5 cm^2. /фиг. 2/



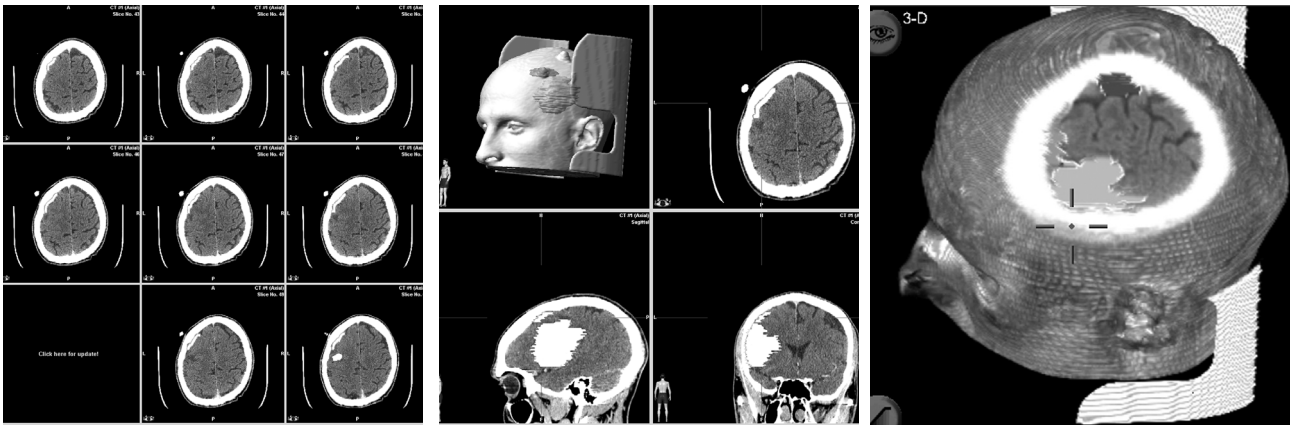
Фиг.2: Зависимост между интензитета на полето и площта върху която се фокусира магнитния пулс

Магнитният пулс е монофазен. Времето, за което се достига максимална амплитуда е около 100 μsec, а продължителността на импулса е около 1 msec. Възможността за честотна стимулация е от 0,1 до 30 Hz. За локализиране на говорната зона използваме честота 20 Hz и мощност на стимулацията около 80 % от максимума. Стимулационната бобина се поставя тангенциално на повърхността на черепа, като първоначалната стимулация с единичен импулс се извършва в областта на проекционната зона на роландовата област върху скалпа и се търси двигателен отговор от пръстите на контралатералната ръка. За определяне на местата на стимулация използваме стандартната схема на краниo-церебрална топография 25-50-75-100, разработена от Егоров. /фиг. 3/

По време на супресията на говорните центрове, използваме два невро-психологични теста. При първия, пациентът брои на глас числата от 1 до 50, като в момента на супресията се получава клонично заекване. Всички стимулации, при които се наблюдава видимо потрепва-



Фиг. 3: Стандартна схема на краниo-церебрална топография /а/, техника на стимулацията /б/ и поставяне на рентгено-позитивни маркери за невронавигация над зоната на говорна супресия и над зоната, от която е получен моторен отговор за ръката /в/.



Фиг.4: Очертаване на зоната под маркера в аксиален план. Интраоперативно изобразяване на пространствените съотношения на тумора и говорната зона и представителството за дясна ръка.

не на лицев мускул, се игнорират. При втория тест се показват картини на известни предмети, като пациентът се приканва да ги назове. При този тест, освен клонично заекване може да се наблюдава и аномия. Над зоната на стимулация, при която сме наблюдавали гореописаните феномени, поставяме рентгено-позитивен маркер за невронавигация, след което провеждаме КТ изследване с контраст по протокол за невронавигация.

Използвана е невронавигационна система "Brain LAB – Vector vision". При планирането на невронавигационата станция, на аксиалните срезове сме очертавали зона 1,5 ст пред и зад проекционата ос на маркера върху кората, както и два среза под и над маркера. При интраоперативното невронавигиране се добива представа за зоната, която трябва да бъде съхранена и за направленията в които трябва да се екартира мозъка, както и за посоката на оперативния коридор. /фиг. 4/

РЕЗУЛТАТИ

При всички пет пациенти е провеждана предоперативно репититивна транскраниална магнитна стимулация за локализация на говорната зона във фронталния лоб. Средната възраст на пациентите е 57 години. Съотношението мъже/жени е 3:2. При всички пациенти са провеждани невро-психологични тестове по време на стимулацията.

При предоперативното планиране е изчислен средния туморен обем, като при трима от пациентите той е бил под 50 cm^3 и при двама пациенти - над 50 cm^3. Средното оперативно време при туморите с обем под 50 cm^3 е било 3 часа, докато при останалите - 3 часа и 40 минути. При четири от пациентите е използван транссулкусен достъп и при един - „коров прозорец". По отношение на хистологичния резултат, при трима болни са диагностицирани глиоми с ниска малигненост, при един - анапластичен астроцитом и при един пациент - глиобластом. При всички пациенти са провеждани контролни прегледи на първия и третия месец след изписването. Преходна моторна афазия е наблюдавана при трима пациенти, като при един от тях тя е отзвучала в рамките на една седмица, а при другите двама пациенти с малигненни глиоми моторната афазия е отзвучала в рамките на първия месец след операцията.

ДИСКУСИЯ

По данни на Krings и Buchbinder се наблюдава пряка корелация при картирането на открит мозък с електростимулация и предоперативното картиране с транскраниална магнитна стимулация. (6) Тези автори посочват разлика в двата метода средно около 5 mm. Като причина за това те изтъкват следната фундаментална разлика: при директната електростимулация се стимулират директно проекционните влакна, докато при транскраниалната магнитна стимулация се стимулират невroни, които са разположени перпендикулярно на вектора на магнитното поле, т.е. това са неврони с ексцитаторно влияние, които са разположени хоризонтално в кората (перпендикулярно на сулкусите) и стимулацията на проекционните влакна е по косвен път.

По данни на Ojeman (11), при кортикалната електростимулация разстоянието между стимулиращите електроди е около 0,5 ст и дебелината на самите електроди е около 1 mm. При транскраниалната магнитна стимулация площта, върху която се фокусира магнитното поле е около 1-1,5 cm^2.

Друг фактор, който влияе върху общата грешка е сумарната грешка на невронавигационната система по X, Y и Z координатите, която е средно 2,5 mm.

Като отчитаме всички тези факти при предоперативното планиране, ние предлагаме да се очертава зоната 1,5 ст пред и зад проекционната ос на невронавигационния маркер, както и два среза под и над маркера. По този начин зоната, която се очертава включва общата кумулативна грешка.

Методът на директна електростимулация е по-точен, тъй като при него се прави 3-D „мепинг" на целия конвекситет на гънката. Също така при него могат да се стимулират и субкортикално разположените влакна. За сметка на по-голямата точност, методът на директна електростимулация е свързан с по-големи неудобства за пациента, като събуждане по време на операцията, екстубация и последващо обдишване с ларингеална маска и работа върху мозъка в будно състояние. Транскраниалната магнитна стимулация е по-неточен метод, но тези неудобства за пациента се избягват.

По отношение на средното оперативно време, при директната електростимулация то е средно 4 часа при тумори под 40 cm^3 и 7 часа при тумори в оперкуларната област с обем над cm^3. (7)

В представения от нас материал, при обем на тумора над 50 cm^3 средното оперативно време е около 3 часа и 40 минути, като предоперативното провеждане на магнитната стимулация, заедно с невро-психологичните изследвания отнема около час и половина.

По отношение на риска от възникване на епилепсия, съществува реален риск и при двата метода. При представените от нас случаи няма пациенти, които са с

анамнестични данни за епилепсия. Въпреки това, всички пациенти са приемали антиконвулсанти от момента на поставянето на диагнозата (обикновено валпроати в доза 25-30 mg/kg/24 часа).

По литературни данни, рискът при репетитивна стимулация е по-голям в сравнение с провеждането на единична стимулация. По данни на Chiappa, рискът от възникване на гърч при единична стимулация е по-малък от риска при фотостимулация при провеждането на ЕЕГ изследване. (2)

В таблица 1 са сравнени предимствата и недостатъците на двата метода.

Таблица 1

	Транскраниална магнитна стимулация.	**Директна електростимулация**
Предимства	-Неинвазивен метод. -Мепинга не се прави за сметка на оперативното време. -По комфортен за пациента метод.	-3-D-кортикален мепинг. -по-висока точност; -възможност за субкортикален мепинг.
Недостатъци	–2-D-мепинг. -риск от епилепсия. -по неточен метод. -невъзможност за субкортикален мепинг.	-инвазивна методика. -„будна” краниотомия; -риск от епилептични гърчове. -по дълго оперативно време.

ОБСЪЖДАНЕ

Транскраниалната магнитна стимулация, съчетана с невронавигация може да се използва за локализация на говорната зона във фронталния лоб на доминантната хемисфера при неврохирургични интервенции. Този метод позволява да се планира оперативния достъп, посоката на оперативния коридор, както и направленията на екартиране на мозъка. Методът може да се определи като метод на невропротекция, тъй като при него се избягват директните увреждания на говорната зона във фронталния лоб на доминантната мозъчна хемисфера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker AT., Jalinous R., Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1: 1106–1107, 1985.
2. Chiappa KH. (1994) Transcranial motor evoked potentials. Electromyogr Clin Neurophysiol 34: 15–21.
3. Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A.,et al. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurology 44: 269–273, 1994.
4. Herholz K., Thiel A., Wienhard K., et al. Individual functional anatomy of verb generation. Neuroimage 1996; 3: 185-194.
5. Knecht S., Floel A., Drager B., et al. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. Nat Neurosci 5 :695–699, 2002.
6. Krings T., Buchbinder BR., Butler WE., et al. Stereotactic transcranial magnetic stimulation: Correlation with direct electrical cortical stimulation. Neurosurgery 41: 1319–1326, 1997.
7. 8. Maldjian J., Atlas SW., Howard RS 2nd., et al. Functional magnetic resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral arteriovenousmalformations before surgical or endovascular therapy. J Neurosurg 84: 477–483, 1996.
9. Ojemann GA. Individual variability in cortical localization of language. J Neurosurg 1979; 50: 164-169.
10. Ojemann JG., Miller JW., Silbergeld DL. Preserved function in brain invaded by tumor. Neurosurgery 1996; 39: 253-258.
11. Ojemann G., Ojemann J., Lettich E., et al. Cortical language localization in left dominant hemisphere: an electrical stimulation mapping investigation in117 patients. J Neurosurg 1989; 71: 316-326.
12. Ojemann GA., Whitaker HA. Language localization and variability. Brain Lang 1978; 6: 239-260.
13. Pascual-Leone A., Gates JR., Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. Neurology 41: 697–702, 1991.
14. Sack AT., Linden DE. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: Possibilities and limitations. Brain Res Brain Res Rev 43: 41–56, 2003.
15. Sanai N., Mirzadeh Z., Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. N Engl J Med 2008; 358(1): 18-27.
16. Schonfeldt-Lecuona, I. Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. Brain Topogr 2005] 17(4): 253-259.
17. Seitz RJ., Huang Y., Knorr U., et al. Large-scale plasticity of the human motor cortex. Neuroreport 1995; 6: 742-744.
18. Wunderlich G., Knorr U., Herzog H., et al. Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation. Neurosurgery 1998; 42: 18-26.

Адрес за кореспонденция.
Клиника по Неврохирургия
Военномедицинска Академия
Бул.”Г.Софийски” №3
1606 София
e-mail: shamov@abv.bg

Оригинални статии
КЪМ ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА НЕВРОГЕННОТО И СЪДОВО CLAUDICATIO INTERMITTENS

М. Клисурски,, М. Даскалов
[1]Клиника по неврология
УМБАЛ "Царица Йоанна- ИСУЛ"-София, Катедра по неврология, МУ - София,

SUMMARY

CONSIDERING DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEUROGENIC AND VASCULAR INTERMITTENT CLAUDICATION

M.Klissurski, M. Daskalov

PURPOSE: To study the relationship between degree of aortic calcification as measured by CT and values of ABI, as well as some laboratory and clinical data in patients with discogenic radiculopathy in order to differentiate vascular, neurogenic and mixed intermittent claudication.

MATERIAL AND METHODS: A total of 51 patients were studied, 30 male and 21 female, mean age of 65.9 ±10,5 yrs. Unenhanced CT images of abdominal aorta were retrospectively analyzed to calculate the percentage of aortic atherosclerotic calcification (AoC). Clinical evaluation, ultrasound, EMG and ABI was used to define peripheral vascular risk. Patients in the first group had CT evidence of AoC (n = 26) while whose in the second group (n = 25) had no signs of AoC. According to their degree of AoC as well as the value of ABI, patients were divided into 4 subgroups. T-test and multiple regression analysis were applied.

RESULTS: Mean age and number of patients with DM, herniated disks and lumbar stenosis were not different among the two groups. Mean ABI was different between the 1st and 2nd group (0.71 vs. 0.87, p< 0.05). 1A subgroup with AoC up to 25% had no mean ABI difference compared to the second group value (0.84 vs. 0.87, p> 0.05). Increase of AoC plus vascular risk factors and diseases was associated with decrease of ABI, respectively from 0.73 to 0.68. This was more evident in 1D subgroup (ABI 0.51). 14 patients from 1B and 1C subgroups (27.5% of all examined) were estimated as having a moderate vascular risk, and 4 patients from 1D subgroup had a high vascular risk (7.8%). The average AoC index of the first group was 50.46 ±24.4%, varying from 24 to 88%. Correlation coefficient between abdominal AoC and ABI was -0.84.

CONCLUSION: Abdominal CT examinations and ABI contain valuable information concerning atherosclerosis in some patients with claudicatioq disc herniations, radiculopathy and lumbar stenosis. Additional information about generalized vascular disease can be used to reveal multiple risk dimensions.

KEYWORDS: ankle-brachial index, computed tomography, aortic calcification; discogenic radiculopathy, neurogenic claudicatio, diabetes mellitus.

РЕЗЮМЕ

Цел на изследването е да се проучат взаимоотношенията между степента на аортна калциноза, установена чрез КТ, и стойностите на съдовия индекс глезен-ръка (ИГР), и някои клинични и лабораторни показатели при болни с дискогенни радикулопатии за да се направи диференциране на съдово, неврогенно или комбинирано клаудикацио.

Изследвани са общо 51 болни, 30 мъже и 21 жени, на средна възраст 65.9 ±10,5 г. При всички е проведено клинично изследване, КТ на абдоминалната аорта, изчислен е процентът на аортна калциноза, ЕМГ на периферните нерви и е определен индексът глезен-ръка (ИТР). Пациентите са разпределени в две групи – първа с КТ данни за калцификати и атероматоза на аортата и втора група без аортна калциноза. Болните от първата група са разпределени в 4 подгрупи според степента на аортна калциноза и промяната на ИГР. Статистическите изчисления са направени чрез използване t-тест и определяне на коефициент на корелация.

Пациентите от двете групи не се различават значимо по средна възраст, броя на заболяване от захарен диабет, и наличие на дискови хернии и/или стеноза на лумбалния канал. Средният ИГР е значимо различен между 1-ва и 2-ра група (0,71 срещу 0.87, p< 0.05). Групата 1А с калцификати на аортата до 25% не показва разлика в средния ИГР, спрямо този на контролната група (0.84 срещу 0.87, p> 0.05). С увеличение на процента на аортна калциноза и наличие на съдови рискови фактори и заболявания, ИГР намалява от 0,73 до 0,68. Това е особено изразено за болните от група 1Г (ИГР 0,51). Определено е, че общо 14 болни от подгрупите 1Б и 1В (27,5% от всички изследвани) имат умерен съдов риск, а при 4 болни от подгрупа 1Г (7,8%) има висок съдов риск. Средната стойност на аортна калциноза е 50,46 ±24,4%, която варира от 24 до 88% при четирите подгрупи. При болните от първа група коефициентът на корелацията r= между ИГР и степента на аортната калциноза е -0,84.

Диференцирането на неврогенното от смесеното клаудикацио при някои от болните с радикулопатия и изразена аортна калциноза, допълва данните за генерализиран съдово-дегенеративен процес и служи за по-добра оценка на множество рискови измерения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: индекс глезен-ръка, КТ на абдоминалната аорта, индекс на аортна калциноза, дискогенни радикулопатии, неврогенно клаудикацио, захарен диабет, клаудикацио.

УВОД

Неврогенното интермитентно клаудикацио е синдром от парестезии и дизестезии, които се провокират от движение и десцендират от глутеусите надолу по краката, като усещанията се последват от слабост в краката и рядко, сфинктерни нарушения. Почивката във флексионна поза води до облекчаване на двустранните болки, изтръпване и/или слабост. При хиперекстензия на гръбначния стълб се регистрира екзацербация на симптомите. Естественият ход на тази клинична единица е била описана от Hall и сътр. през 1985 г. при миелографски и неврохирургично потвърдена лумбална стеноза (6). Етиологията на неврогенното клаудикацио се свързва с исхемия на нервните коренчета, засягане на кауда еквина от хипертрофия на апофизеалните стави, задебеление на лигаментите и дегенеративна дискова протрузия в лубмалния канал на едно или на няколко нива (25). Разпознаването му чрез клинични, изобразителни и електрофизиологични методи е съществено за неврологичната практика.

Ниските стойности на индекса глезен-ръка (ИГР, ankle-brachial index, ABI) са показател за наличие на периферна артериална недостатъчност и маркер или прогностичен фактор за поява на различни сърдечно-съдови инциденти (2, 4, 6, 13, 14). Извършването на стандартна КТ на лумбалните прешлени и дискове при болни с радикулопатии и/или анамнеза за интермитентно клаудикацио освен дискогенната и спондилогенна патология разкрива и някои допълнителни находки от коремната кухина, които имат съществено клинично значение при някои пациенти. Нативната или контрастна абдоминална КТ или КТ ангиография са методи, който лесно разкриват атероматозните промени и калциевите отлагания на абдоминалната аорта (3, 8, 9, 10, 20). Калцификатите върху коронарните, каротидните артерии, аортата или илиачните артерии са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови, мозъчносъдови инциденти и смърт (5, 7, 10, 11). Често в неврологичната клинична практика се хоспитализират болни с хронични болки в кръста и краката при работна диагноза радикулопатия, чиито симптоми не се оценяват достатъчно по отношение на съдовата патогенеза. При значителна част от тях има съчетание на възрастова дегенеративна спондилогенна и дискогенна патология със или без стеноза на лумбалния канал, и сърдечно-съдова болест (при захарен диабет, артериална хипертония, ИБС, генерализирана атеросклероза, тютюнопушене, хиперхолестеролемия и етилизъм). Клиниката на интермитентно клаудикацио при такива болни е обусловена от предимно съдова, неврогенна или смесена патогенеза (3, 6, 16, 25).

ЦЕЛ

Цел на изследването е да се проучат взаимоотношенията между степента на аортна калциноза, установена чрез КТ, и стойностите на съдовия индекс глезен-ръка (ИГР), и някои клинични и лабораторни показатели при болни с дискогенни радикулопатии за да се направи диференциране на съдово, неврогенно или комбинирано интермитентно клаудикацио.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследвани са клинично общо 51 болни с дискогенни и спондилогенни радикулопатии, лекувани в клиниката по неврология към УМБАЛ „Царица Йоана - ИСУЛ" за периода 2007-2008 г. Контингентът от 30 мъже и 21 жени на възраст от 39 до 81 г (средна възраст 65.9 ±10,5 г) е разпределен в две групи – първа от 26 болни (14 мъже и 12 жени на средна възраст 66,9 ±11,7 г.) с КТ данни за калцификати и атеросклероза на абдоминалната аорта и втора („контролна") група от 25 болни (16 мъже и 9 жени на средна възраст 65±9,4 г.) без аортна атероматозна калциноза. Демографските характеристики на двете групи са сходни, както е представено на таблица 1. При всички лица е проведена стандартна КТ на нива Л3-Л4, Л4-Л5 и Л5-Ес1, като срезовете са минавали също през коремната аорта и в някои случаи през началото на илиачните артерии, ЕМГ на периферните нерви на краката и е изследван индексът гледен-рака чрез портативен Доплеров апарат (23,26). ИГР е индикатор за спадане на кръвното налягане в артериите на краката и като такъв се използва за установяване на периферна съдова болест. Изчислява се, като се раздели най-високата стойност на систоличното налягане на крака (приема се по-високата стойност от а. тибиалис постериор или а. дорзалис педис) върху най-високото брахиално систолично налягане от двете ръце. Стойности на ИГР над 0.96 се считат за нормални, като всички болни са категоризирани в четири групи: съответно А) над 0.96; Б) с нисък съдов риск при 0,95-0,71; В) с умерен съдов риск при 0,7-0,4 и Г) с висок съдов под 0,39 (22, 24). Степента на аортна калцификация е измервана полу-количествено след анализ на КТ на абдоминалната аорта и определяне на процентен индекс. Пациентите от първата група (с аортни промени) са разпределени в четири подгрупи според процентната изразеност на кръговото калциране на аортата:

А) до една четвърт или 25% от периметъра,

Б) от 26% до 50%; В) от 51 до 75% и Г) съответно над 76% до 100 % от обиколката на артерията. Изчислението е извършено чрез разделяне на обиколката на аортата на четири четвърти, чрез две перпендикулярни линии, и визуално определяне на това каква част от стената на артерията е ангажирана от калцификати (Фигура 1). При анализа на КТ образи на трите нива (Л3-4-5-Ес1) при даден пациент е вземана най-голямата процентна стойност на аортна калциноза от дадено ниво, независимо, че тази стойност е по-малка на друго. Диагнозата claudicatio intermittens и разграничаването на съдовото, неврогенното и смесеното клаудикацио е направено въз основа на следните критерии: насочена анамнеза, палпация на дисталните артериални пулсации на краката, тест за ходене до 50 м, определяне на ИГР, и данните от КТ, ЕМГ и ДСГ.

Статистическите изчисления за Student t-test и определяне на коефициента на корелация са направени чрез http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html.

РЕЗУЛТАТИ

Всички болни са имали ЕМГ данни за увреда на едно или няколко лумбосакрални коренчета, както и рентгенологични, КТ или ЯМР данни за дискогенна и вертеброгенна патология в различна степен на изразеност.

На Таблица 1 са показани някои демографски, клинични, КТ и съдови данни на изследваните пациенти. В първа група 10 болни са били с артериална хипертония, 6 със захарен диабет, 7 с генерализирана атеросклероза, 5 болни с ИБС, 4 с абсолютна аритмия при перманентно предсърдно мъждене, 1 с аневризма на абдоминалната аорта. Трима са претърпели съдови хирургични операции или интервенции на крайниците (1 от които стентиран), диагноза ХАНК преди нашето проучване са имали 4 болни. Антикоагулантно лечение със синтртом са провеждали 4 болни, от които 2 за предсърдно мъждене и 1 след емболектомия на артерия брахиалис и 1 след емболектомия на артерия феморалис. Дискови херниии са установени при 14 болни, дискови протрузии – 12, хондрозна деформация на едно или няколко нива при 15 болни, стеноза на гръбначния канал при 5 болни. Интермитентно клаудикацио установихме общо при 13 болни, предимно неврогенно при 4 болни, предимно съдово обусловен при 2 и комбинирано – при 7 болни.

Във втора група 13 болни са били с артериална хипертония, 5 със захарен диабет, 5 с генерализирана атеросклероза, 6 болни с ИБС, 2 с абсолютна аритмия при перманентно предсърдно мъждене. Дискови херниии са установени при 16 болни, дискови протрузии – 13, хондрозна деформация на едно или няколко нива при 15 болни, стеноза на гръбначния канал при 7 болни. Интермитентно клаудикацио със съдова генеза установихме общо при 6 болни, неврогенно при 5 болни, и комбинирано – при 1 болен.

Пациентите от двете групи не се различават по средната си възраст или броя на заболяване от захарен диа-

Таблица 1. Средни стойности на възрастта, процента на аортна калцивоза и ИГР при първа група с подгрупите А, Б, В, Г и контролната болни с радикулопатии.

	Първа гр. N=26	1А n=8	1Б n=6	1В n=8	1Г n=4 N= 25	Втора група
Възраст SD	66,9 (11,7)	60.6 (14.0)	69 (9,12)	68.5 (9.3)	76,8 (8.9)	65,0 (9,4)
Мъже	14	3	4	4	3	16
Жени	12	5	2	4	1	9
Захарен диабет	6	1	2	2	1	5
Дискова херния	14	5	3	3	3	16
Стеноза на ЛК	5	1	1	2	1	7
Клаудикацио						
неврогенно	4	1	2	1	0	5
съдово	2	0	0	2	0	0
смесено	7	0	1	2	4	1
Общо	13	1	3	5	4	6
ИГР (ABI) SD	0,71* (0.13)	0.84 (0.06)	0.73* (0.06)	0.68* (0.05)	0.51* (0.03)	0,87 (0.06)
% Аортна Калц SD	50.46 (24.4)	24.8 (10.4)	46,7 (3,8)	71.4 (8,2)	87,9 (11,9)	- -

*P<0.05, SD- стандартно отклонение; ИГР– индекс глезен-ръка; %Ао Калц-процент на аортна калциноза, Стеноза на ЛК – стеноза на лумбалния канал.

бет, дискови хернии и стеноза на лумбалния канал. Изключение по възрастовия показател правят само болните от подгрупа 1А (60.6 г.) и подгрупа 1Г (76.8 г.). Средният ИГР е значимо различен между 1-ва и 2-ра група (0,71 срещу 0,87, p< 0.05). Групата 1А с калцификати на аортата до 25% не показва разлика в измерения ИГР, спрямо този на контролната група пациенти (0,84 срещу 0,87, p > 0.05). С увеличение на процента на аортна калциноза и наличие на съдови рискови фактори или заболявания, ИГР намалява от 0,73 до 0,68, особено изразено при болните от група 1Г (0,51). С умерен съдов риск са определени общо 14 болни от подгрупите 1Б и 1В (27,5% от всички изследвани), а с висок съдов риск 4 болни от подгрупа 1Г (7,8%).

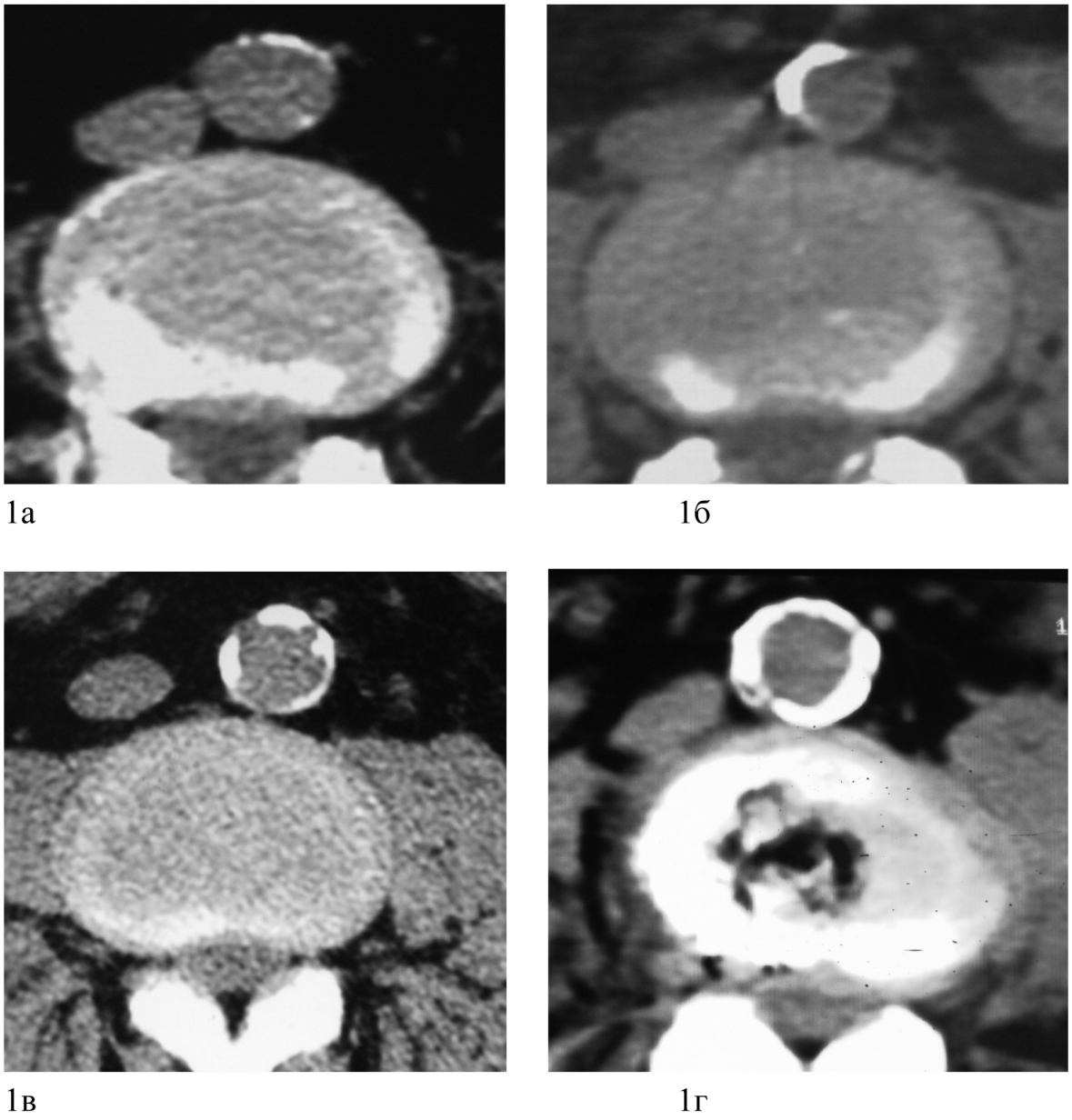
Средната стойност на изчислената аортна калциноза е 50,46 ±24,4%, която варира от 24 до 88% при четирите подгрупи. При болните от първа група коефициентът на корелацията r= между възрастта и процентната стойност на абдоминалната аортна калциноза е 0,45, между възрастта и стойността на ИГР е -0,38, а между ИГР и аортната калциноза е -0,84. При болните от втората група коефициентът на корелацията r= между възрастта и стойността на ИГР е -0,74.

ДИСКУСИЯ

Аортата е един от най-често засяганите от атеросклероза съдове. Промените се локализират предимно върху дисталната коремна част преди бифуркацията, най-вече по задната страна, лежаща върху прешлените (1, 11, 16, 20). Там се развиват първите съдови изменения, често преди ангажиране на коронарните или каротидни артерии (3, 7, 8, 15, 16). Натрупването в съдовете на калцификати е свързано с конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертония, миокардна исхемия, коронарна недостатъчност, фрактури и остеопороза, и мозъчни инсулти (3, 7, 12, 19). Минерализацията на аортата, илиачните и феморални артерии води до claudicatio intermittens в краката, намалена мобилност и болки. Това е особено изразено при пациенти със диабет, отколкото при недиабетици (8, 19, 20, 21, 24). Множество фактори оказват влияние върху развитието на аортна атероматоза и калцификация: като възраст, захарна болест, генерализирана атеросклероза, артериална хипертония, профил на липидите в серума, тютюнопушене, остеопороза, хемодиализа и хормонален баланс, и генетика (11, 12, 13, 17, 19). Процесът е хетерогенен, възниква в различни части на съдовата стена и води до нарушения чрез различни патогенетични механизми. В миналото съдовата калциноза се е смятала за пасивно свързан с възрастта процес, но сега има данни за активната и регулирана патогенеза на натрупване на калциеви депозити (фосфати, хидроксиапатити) в съдовете, аналогично на костното формиране (18). Точното измерване на съдовото калциране е съществено за определяне на водещите ПГ механизми. Съществуват много методи за визуализация и измерване на калцирането, диагнозата и лечението *in vivo* и *ex vivo* (9, 10, 11).

При нашето малко проспективно проучване анализирахме връзката между изразеността на аортната калциноза и ИГР при контингент от болни, изследвани чрез КТ, за уточнение на увредата на периферната нервна система, а не като скрининг за ХАНК. Диференцирането на неврогенното от смесеното клаудикацио при болните обективни данни за радикулопатия, съдови рискови фактори и изразена аортна калциноза, допълва данните за генерализиран съдово-дегенеративен процес и служи за подобра оценка на множество рискови измерения. Съществуват малки по размер изследвания с подобни на нашето проучване резултати при болни провеждащи хемодиализа, със захарен диабет и остеопороза, където се посочва, че главни фактори за развитие на аортната калцификация са възрастта, стойността на систолимчното налягане, тютюнопушенето, захарния диабет, бъбречна недостатъчнос и др. (12, 13, 15, 17, 20). При нашия контингент тази корелацията с възрастта е слабо изразена.

Изследваните болни от патологичната и контролната групи са в една възрастова група и приблизително еднакво разпределени по пол и засягане от ЗД и дискогенна или спондилогенна патология. Те са различни по изразеността на съдовото заболяване на аортата и вероятно на другите артериални съдове. Недостатък на проучването ни е, че то не е рандомизирано. Не може да се определи случайността на пропорцията на болни с интермитентно краудикацио и броят на болните в подгрупите с аортна калциноза е малък за надеждно статистическо заключение. Въпреки това прави впечатление, че пациентите от подгрупа 1А с аортна калцификация до 25% не се различават по ИГР и съответния съдов риск в сравнение с тези от контролната група. Повечето от пациентите от подгрупите 1Б и 1В с калциране на аортата до 75% принадлежат към категорията с умерен съдов риск, според стойностите на техния ИГР. След неврологичната оценка 8 от тези 12 болни (при 4 е имало лечение или диагноза ХАНК) са насочени към съдов хирург за консултация. При стойност на ИГР под 0.9, това се препоръчва в други проучвания, поради периферна артериална болест, атеросклероза и риск в рамките на 10 години от кардиоваскуларни фатални епизоди (2, 4, 5, 24). На фигура 2 е показана КТ напациент на 83 г с генерализирана атеросклероза, предсърдно мъждене, артериална хипертония и стеноза на грабначния канал поради дискови хернии на няколко нива. Една година и половина по-късно той е развива остра съдова недостатъчност на десния крак. Извършена е успешно оперативна емболектомия и е оставен на хроночно антигоакулантно, антиагрегантно и вазодилататривно лечение.



Фигура 1 а, б, в, г. Избирателно увеличение на КТ образи при болни с калцификати на абдоминалната аорта: съответно до 25% от периметъра на артерията (1а), до 50% (1б), до 75% (1в) и до 100% (1г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложението на стандартна КТ технология при болни с вертеброгенна патология, може допълнително да определи аортните атероматозни промени, които в съчетание с лесното измерване на ИГР и други рискови модифициуеми фактори (Framingham risk score) ще допринесе за промяна в профилактиката на болни с различен вид клаудикацио, дискогенни радикулопатии и сърдечно-съдовите заболявания.

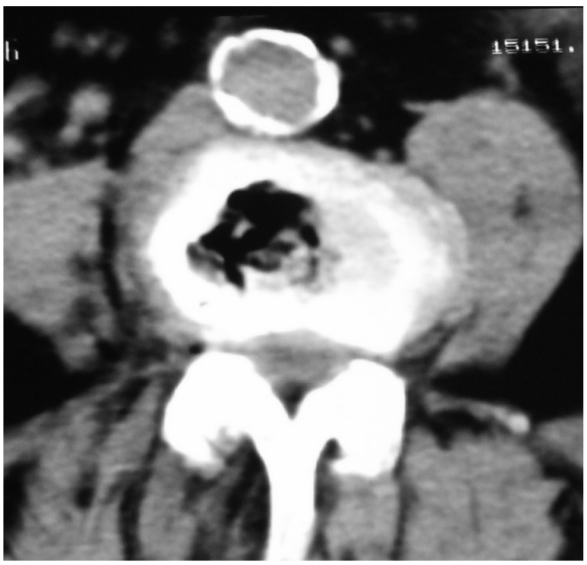
ЛИТЕРАТУРА

1. Миленков Хр. Атеросклероза. В: Обща и специална патологична анатомия. Заболявания на сърдечно-съдовата система. Под ред. На проф. Златева, Миленков, Сивчев. Медицина и физкултура, София, 1983. стр. 155- 160.
2. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. A meta-analysis. JAMA. 2008; 300:197-208
3. de Leeuw F-Erik, JC Groot, M Oudkerk, JC.M. Witteman, A Hofman, J van Gijn, MM. B. Breteler. Aortic Atherosclerosis at Middle Age Predicts Cerebral White Matter Lesions in the Elderly. Stroke 2000; 31:425 - 429.
4. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle-Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25(7):1463 - 1469.
5. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. Arch. Intern. Med. 166 (5): 529–35.
6. Hall S, Bartelson DJ, Onofrio BM et al. Lumbar spinal stenosis. Clinical features, diagnostic procedures and results of surgical treatment in 68 patients. Ann Internal Med 1985; 103:271-275.
7. Handa N, M Matsumoto, H Maeda, H Hougaku, T Kamada. Ischemic Stroke Events and Carotid Atherosclerosis: Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). Stroke, 26: 1781 - 1786.
8. Higgins CL, Marvel SA, Morrisett JD. Quantification of calcification in atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 1567–1576.
9. Hiltunen A, Kivisaari L, Leino-Arjas P, Vehmas T. Visual scoring of atherosclerosis in chest computed tomography: findings among male construction workers.
10. Jayalath RW, Jackson P, Golledge J. Quantification of abdominal aortic calcification on CT. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 429–430
11. Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic calcification. Eur J Vasc Endovasc Surgery. 2005; 30: 476–488.
12. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, Santer P, Smolen J, Poewe W, Willeit J. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. Circulation. 2004; 109: 2175–2180.
13. Kushiya F, Prognostic impact of aortic calcification index ankle-arm blood pressure in patients under hemodyalysis. Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2005; 1 (2):161-169.

2а



2б



Фигура 2 а, б. КТ при болни с лумбосакрална радикулопатия, стеноза на лумбалния канал, дисков вакуум-феномен и дискова херния, атероматоза и калциноза на абдоминалната аорта и/или илиачните артерии и комбинирано неврогенно-съдово клаудикацио интермитенс.

14. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Lowel H, Rantner B, Koenig W, Kronenberg F, and for the KORA Study Group. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. Eur Heart J 2006; 27(21): 2580 - 2587.
15. Masashi K, Kiichiro T. Abdominal aorta calcification index and pulse wave velocity in hemodyalysis patients. Journal of Japanese Society for Dialysis Therapy 2003; 38(9):1434-1436.
16. Mohler E. R. III. Peripheral Arterial Disease: Identification and ImplicationsArch Intern Med 2003; 163(19): 2306 - 2314.
17. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2003; 42: 303–309.
18. Rubin RM, Silverberg SJ. Vascular calcification and Osteoporosis – The Nature at the Nexus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89(9) 4243-4245.
19. Taniwaki H, E Ishimura, T Tabata, Y Tsujimoto, A Shioi, T Shoji, M Inaba, T Inoue, Y Nishizawa. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. Nephrology Dialysis Transplantation 2005; 20(11):2472-2478; doi:10.1093/ndt/gfi039
20. Takeda S, Watanabe H, Matsuzawa T. Age related change in calcification in the thoracic aorta: a study with computed tomography. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 1986; 149(1):73-78.
21. Taniwaki H, E Ishimura, T Tabata, Y Tsujimoto, A. Shioi, T. Shoji, M Inaba, T Inoue, Y Nishizawa Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus Nephrology Dialysis Transplantation 2005; 20(11):2472-2478; doi:10.1093/ndt/gfi039
22. Tsai AW, Aaron R. Folsom, Wayne D. Rosamond, and Daniel W. Jones. Ankle-Brachial Index and 7-Year Ischemic Stroke Incidence: The ARIC Study. Stroke 2001; 32: 1721 - 1724.
23. Vowden KR, Goulding V, Vowden P. Hand-held doppler assessment for peripheral arterial disease. J Wound Care 1996; 5(3): 125-8. 2.
24. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. Diabetes Care 29 (3): 637–42.
25. Wilson CB, Ehni G, Grollmus J. Neurogenic intermittent claudication. Clin Neurosug 1972; 8:239.
26. http://en.wikipedia.org/wiki/Ankle_brachial_pressure_index"

Адрес за кореспонденция:
Д-р М. Клисурски, дм, гл. асистент
Клиника по неврология
УМБАЛ "Царица Йоанна" - София
Ул. "Бяло море" № 8, 1527 София
Тел: (+359 2) 9432 597 / 160
E-mail: mklissurski@yahoo.com

Описание на клиничен случай
ПРОГРЕСИРАЩ РУБЕОЛЕН ПАНЕНЦЕФАЛИТ ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР С ОПИСАНИЕ НА ЕДИН СЛУЧАЙ

А. Бочева, О. Григорова, Р. Калпачки, Г. Ангов
Неврологична клиника, Университетска Александровска МБАЛ, София

RESUME

The Progressive rubeola panencephalitis (PRPE) is exclusively uncommon disease similar to SPPE. It caused by reactivation of persistent rubeola virus in congenital or postnatal rubeola. PRPE develops from in the second decade of life after a latent 8-19 years period and qualifies itself as a progressing dementia, ataxia, quadriparesis. The female patient is showed in 25 years with lack of data for congenital rubeola. On a 13-year old she is being immunized for rubeola, but she had for 2 years from rubeola. Behavioral changes and shoulders movement has appeared had trod on incident without passing of a consciousness after a drive in an October 2005. The lurching and the tort of the gait, the reduction in the sight, the tort of the language and the gulping had appeared in a jan 2006. Hospitalized in a University clinic, where diagnosis Multiple sclerosis been welcomed and the treatment been held with Solumedrol and Synacten, but her state had failed, motions to tongue are appended. Neurological examination: pancerebelar syndrome, quadripyramidal syndrome, pseudobulbar syndrome, changeable myoclonic hyperkinesis of lip, tongue and limbs, psycho-organic syndrome (motor excited, impossible verbal contact, fear affect, probable for visual and hearing hallucination, cognitive retardation). Examinations: MRI – cerebelar atrophy. Liquor 3-times: light pleocytosis 9-12.10^6/l with activation lymphocities 0,04-0,10 and plasmocyties 0,04, proteins to upper border 0,45g/l, albumine 204,4g/l, agar electrophoresis – gamma globulines strong rise with 3 fractions, increased coefficients IgG/total protein and IgG/albumine. Virusological examinations (ELISA) for HSV2 (-), VZV (-), measles (liquor - IgG<10VE, serum - IgG 24,9VE – the antibodies probable are result from immunization in child's age), rubeola (liquor1 - IgG 36,12UI, liquor2 - IgG 43,38UI, serum – IgG 73,89UI/ml – there are rubeola antibodies in both the serum and liquor). Lues, HIV, Lyme disease are negative. Haematological and biochemical examinations are normal. EEG – orderly poor, episodes of theta- and delta rhythm with on higher amplitude. The patient was treated with Isoprinosin and neuroleptics. The liquor and virusological data confirm rubeola etiology of encephalitis, probably by inadequate vaccination.

РЕЗЮМЕ

Прогресиращият рубеолен паненцефалит (PRPE) е изключително рядко заболяване, което прилича на SPPE по протичане и лоша прогноза. Дължи се на реактивиране на персистиращ рубеолен вирус при конгенитална рубеола и по-рядко след постнатална рубеола. Развива се във втората декада на живота след латентен период от 8-19 години и се характеризира с прогресираща деменция, атаксия, квадрипареза. Представя се пациентка на 25 години с липса на данни за конгенитална рубеола. На 13-годишна възраст е имунизирана за рубеола, но въпреки това след 2 години преболедувала от рубеола. През октомври, 2005 г. след пътно-транспортно произшествие и без травма на главата, загуба на съзнание, настъпили поведенчески промени и се появили неволеви стереотипни движения в раменете. През януари, 2006 г. се появили залитане и нарушение на походката, намаление на зрението, нарушение на говора и гълтането. Хоспитализирана в университетска клиника, където е приета диагнозата "Множествена склероза" и проведено лечение със Solumedrol IV и Synacthen, но състоянието й се влошило, добавили се неволеви движения на езика с внезапно изваждане. Приета в клиниката на 28.08.2006 г в увредено общо състояние, залитане до невъзможна самостоятелна походка, дизартрия до анартрия, дисфагия, непостоянни потрепвания на горната устна и ръцете, неволеви движения на езика. Неврологичен статус: дискоординационен панцеребеларен синдром, квадрипирамиден синдром, псевдобулбарен синдром, непостоянни миоклонични хиперкинези на устните, езика и крайниците, психоорганичен синдром (психомоторна възбуда, невъзможен вербален контакт, страхов афект, суспектна за зрителни и слухови халюцинации, когнитивен спад). Изследвания: МРТ – малкомозъчна атрофия. Ликвор трикратно: лека плеоцитоза 9-12.10^6/l, с наличие на активирани лимфоцити 0,04-0,10 и плазмоцити 0,04, протеини на горна граница 0,47 g/l, албумин 204,4 g/l, IgG 135 mg/l, IgA 25,45 mg/l, IgM 0,85 g/l, агарозна електрофореза – гама глобулини силно повишени с наличие на 3 фракции, повишени коефициенти IgG/общ белтък и IgG/албумин. Вирусологични изследвания (ELISA) за HSV2 (-), VZV (-), морбили (ликвор IgG <10 VE, серум IgG 24,9 VE – антителата най-вероятно са резултат от имунизация в детска възраст), за рубеола (ликвор I IgG 36,12 UI, ликвор II IgG 43,38 UI, серум IgG 73,89 UI/ml – в серума и ликвора има рубеолни антитела). Изследвания за луес, HIV, Лаймска болест отр. Кръв – хематология и биохимия в норма. ЕЕГ - недобре организирана, епизоди от тета-делта ритъм с по-висока амплитуда. Проведена терапия с Isoprinosin и невролептици за овладяване на психомоторната възбуда. Ликворното и вирусологичното изследвания потвърдиха рубеолната етиология на паненцефалита, най-вероятно в резултат на непълноценна ваксинация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: рубеола, прогресиращ паненцефалит.

Прогресиращият рубеолен паненцефалит (Progressive rubella panencephalitis, PRPE) е изключително рядко заболяване, което прилича на субакутния склерозиращ паненцефалит (SSPE) по клинично протичане и лоша прогноза. PRPE може да бъде късно усложнение на конгениталната рубеола и много рядко на постнаталната рубеола. В резултат на откритието на рубеолната ваксина през 1969 г. и нейното повсеместно въвеждане случаите на рубеола и на неврологични усложнения се наблюдават много рядко.

Рубеолата е широко разпространено инфекциозно заболяване, което е признато като отделна нозологична единица през 1881 г. на Международния конгрес по медицина в Лондон (27, 28). Преди това W.G.Manton (1815) разграничава рубеолата от дребната шарка и скарлатината. Вирусната етиология на заболяването е установена през 1938 г. (Y.Hiro и S.Tasaka), а през 1962 г. вирусът е изолиран на тъканни култури. Рубеолният вирус принадлежи към рода Rubivirus от семейство Togaviridae

(28). Това е РНК вирус, който има размери 60 -70 nm и сферична форма. Притежава три структурни полипептиди – Е1, Е2 и С. Е1 и Е2 са гликопротеини и предизвикват образуване на вируснеутрализиращи антитела, а Е1 – на хемаглутиниращи. Идентифицирани са и два преципитогена – тета и йота. Прилаганата сега ваксина RA 27/3 предизвиква силен имунен отговор към тета антигена и по-слаб към йота, докато предшестващите ваксини – само към тета компонента. Установени са и два комплементфиксиращи антигени. Вирусът е неустойчив на външни влияния, загива при 56 ^{0}C и под влияние на ултравиолетови лъчи. От рубеола боледуват най-често деца от 3 до 6 г., рядко преди 1 година поради предаден им от майката пасивен имунитет. След въвеждане на масовата имунизация демографията на заболяването се промени - с рязко спадане на общата заболеваемост и изместване на заболеваемостта към юношеска и млада възраст. Серологичните изследвания са показали че 10-20% от жените в детеродна възраст са възприемчиви към инфекцията (27). Рубеолата протича като спорадично или епидемично заболяване предимно в детски колективи през зимата и началото на пролетта. Заразяването става по въздушно-капков път. Най-висока контагиозност се наблюдава преди и по време на обрива. Инкубационният период е 11-23 дни. В назофаринкса става първичната репликация на вируса с последваща виремия, при която инфекцията засяга ЦНС, плацентата и плода при бременни. Клиничните прояви зависят от възрастта на инфектирания, като симптомите са по-слабо проявени и дори могат да липсват при деца под 5 години. В продромалната фаза се наблюдава отпадналост, температура, главоболие, лек конюнктивит, ангина, артралгии и лимфаденит. Характерно е подуването на окципиталните, задушните и задните цервикални лимфни възли. В първите 7 дни от началото се появява и макулопапуларният обрив първоначално на лицето и зад ушите с последващо разпространение към тялото и крайниците. Обривът е краткотраен и избледнява за 2-3 дни. Понякога наподобява този при скарлатина и морбили. В 20-30% рубеолата протича без обрив, само с температура и увеличени лимфни жлези или безсимптомно. Много рядко може да се развият усложнения като артралгии или артрит, тромбоцитопения, миокардит, неврологични усложнения от страна на ЦНС и ПНС (27). Понякога рубеолата трудно се диференцира клинично от другите обривни вирусни заболявания, което е важно при бременни. В тези случаи е необходимо лабораторно потвърждение на диагнозата - нарастване титъра на антителата (РЗХА) в две последователни кръвни проби през 14 дни. Диагностични са титри над 1:32. Прилагат се и по-нови методи (ELISA, пасивна латексаглутинация), с които се определя наличие на IgM и IgG антитела. Покачването на титъра на IgM антителата потвърждава остра рубеолна инфекция, а откриването на IgG антитела без нарастване на титъра показва наличието на имунитет към рубеолата (27).

Медицинската важност на рубеолата се определя не толкова от самото заболяване, колкото от възможността рубеолната инфекция при бременни да предизвика фетални абнормности – *конгенитален рубеолен синдром* (КРС). За пръв път през 1941 г. австралийският офталмолог N.Gregg (14) описва триадата сърдечно-съдови абнормности, очни дефекти и глухота. След епидемията в САЩ през 1964-1965 г., когато се въвежда лабораторното потвърждение на диагнозата, се описва пълния КРС - ниско тегло и микроцефалия на плода, звукоприемна глухота, микрофталмия, хориоретинит, катаракта, глаукома, хепатоспленомегалия, жълтеница, тромбоцитопенична пурпура, отворен ductus arteriosus, интервентрикуларни дефекти, костни дефекти в метафизите, спонтанни аборти, мъртви раждания (27, 39). Неврологичните прояви включват летаргия, хипотония, гърчове, по-късно забавено физично и психично развитие. Рискът за КРС е най-висок при заболяване от рубеола в първия триместер и достига 50% - 80%. Рубеолната ембриопатия е мултисистемно заболяване, което се дължи на трансплацентарно заразяване на плода по време на виремията у майката с последващо нарушаване на интраутеринното развитие и органогенезата. Новородените с КРС екскретират вируса от назофаринга, урината и други секрети в продължение на месеци до 2 години и могат да заразят неимунни възрастни. Вирусът може да се изолира от ликвора до 3-4 години след раждането (27).

Остри неврологични усложнения от страна на ЦНС и ПНС при рубеола се наблюдават рядко – рубеолен енцефалит и пострубеолен полирадикулоневрит (2, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 16, 20, 25). Честотата на острия рубеолен енцефалит е под 1:5000, а на пострубеолният полирадикулоневрит е около 4%. Острият рубеолен енцефалит обикновено се развива 1-6 дни след появата на обрива и протича със степенни нарушения на съзнанието, генерализирани или фокални епилептични пристъпи и лека лимфоцитна плеоцитоза в ликвора. Протичането в 80% от случаите е благоприятно с бързо възстановяване и липса на последици. Описани са и случаи на оптичен неврит и на миелит (4, 7). Пострубеолният полирадикулоневрит се развива след завяхване на обрива и клинично протича като синдрома на Guillan-Barre (ОВДП). Патогенезата на тези усложнения и дискутабилна. Обсъждат се както директна вирусна инвазия на ЦНС при острия енцефалит, така и автоимунен механизъм подобно на постморбилозния енцефаломиелит и ОВДП. Има съобщения за изолиране на рубеолния вирус от мозъка и от ликвора при острия енцефалит (7, 10, 31).

PRPE е изключително рядко заболяване, което се дължи на персистираща вирусна инфекция в ЦНС подобно на SSPE, прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия и тропичната спастична парапареза (3, 13, 18, 19, 39). За пръв път P.Lebon и G.Lyon (1974) описват заболяването при 14-годишно момче с прогресиращ неврологичен синдром и серологични данни за рубеолна инфекция, при липса на стигми за конгенитална рубеола (21). На следващата година (1975) M.L.Weil и сътр. описват PRPE при 12-годишно момче с КРС, което на 8 години развива прогресивна деменция и на 11 години – атаксия, хореиформени движения на езика и миоклонични потрепвания на крайниците. В ликвора установяват 156 mg% белтък, лека плеоцитоза, силно повишение на гама глобулините (52% от общия белтък) с данни за интратекална синтеза и серологични резултати за рубеола – титър на антителата (инхибиция на хемаглутинацията) 1:8192 в серума и 1:256 в ликвора. При мозъчната биопсия откриват паненцефалит с периваскуларни инфилтрати (без ядрени и цитоплазмени включвания) и изолират рубеолния вирус от мозъка (36). Същата година (1975) J.J.Townsend и сътр. описват 3 пациенти от мъжки пол с белези на конгенитална рубеола, които във втората декада от живота развиват прогресираща деменция, атаксия, спастичност, непостоянно гърчове и миоклонични потрепвания. Те също установяват повишен титър на рубеолни антителата в серума и ликвора (при двама от пациентите) и увеличение на гамаглобулините, но не успяват да изолират вируса от мозъка и ликвора.

Мозъчната биопсия при единия пациент и аутопсията при другия разкрива дифузен субакутен паненцефалит предимно на бялото вещество (34, 35)

Описаните досега случаи на PRPE са не повече от 20 (1, 11, 15, 17, 21, 26, 34, 36, 37, 38, 39). Всички пациенти са от мъжки пол, с начало на заболяването на 8-21 години, повечето имат белези на конгенитална рубеола. Единични са случаите на PRPE след постнатално прекарана рубеола (11, 37). Досега липсват описания на случаи на RPPE след ваксинация с MMR – ваксината (5, 22, 29, 30, 35). Клиничната картина на RPPE е стереотипна и наподобява тази на SSPE – прогресиращо развитие на поведенчески и паметови нарушения до глобална деменция, мутизъм, атаксия с данни за панцеребеларно засягане, спастична квадрипареза, хиперрефлексия, дизартрия и дисфагия, оптична атрофия и ретинопатия, по-рядко епилептични пристъпи и миоклонии. Ликворът показва лека лимфоцитна плеоцитоза (0-37 клетки в µl), слабо повишено протеиново ниво(60-142 mg/ml), силно увеличение на гама глобулините (35-52% от общия белтък) и наличие на рубеолно-специфични олигоклонални ивици. На ЕЕГ се установява генерализирано забавяне на биоелектричната активност, като липсват типичните за SSPE високоволтажни пароксизми синхронни с миоклониите. На КТ се открива мозъчна и церебеларна атрофия с вентрикуломегалия, най-изразена на 4-я вентрикул. Серумните и ликворните антитела реагират със структурните протеини на рубеолния вирус при имунопреципитация (38). Чрез индиректна имунофлуоресценция се открива рубеолен антиген в ликворните клетки (1). Диагнозата се потвърждава чрез серологично изследване на серум и ликвор със стандартните техники (инхибиция на хемагалутинацията, комплемент фиксация), както и с по-новите методи (ELISA). Патоанатомично се установява паненцефалит с лимфоцитни и плазмоцитни периваскуларни инфилтрати, невронална дегенерация, особено на клетките на Purkinje, микроглиални нодули, екстензивна демиелинизация и астроглиоза, васкулит на артериолите с отлагане на IgG (32, 33, 36, 39).

PRPE има много общи белези със SSPE (3, 18, 19, 36, 39). PRPE и SSPE се предизвикват от персистираща вирусна инфекция на мозъка от конвенционални вируси, инфектирането с които става в ранна детската възраст при SSPE и интраутеринно или постнатално при PRPE. Засягат се предимно деца и млади възрастни след латентен период от 1-2 декади, протичат като паненцефалити с прогресиращ подостър или хроничен ход и неизменно водят до деменция, спастична квадрипареза и екзитус. При SSPE са типични миоклоничните хиперкинези, а за PRPE – церебеларната атаксия и по-протрахираното протичане. Подобни са ликворните и серологичните промени.

Патогенезата на PRPE и на персистиращата рубеолна инфекция на ЦНС не е изяснена (3, 8, 18, 39). Персистирането на рубеолния вирус в ЦНС е доказано чрез неговото изолиране от мозъка и ликвора (9, 31, 36). Не е установен дефект в продукцията на рубеолния вирус, както на морбилния вирус при SSPE. Във връзка с установяването на имунни комплекси в серума и ликвора при PRPE, смятало се е, че отлагането на имунни комплекси в съдовия ендотел предизвиква васкулит, а изразеният хуморален имунен отговор е водещ в имунопатологията (8, 39). Дискутирани са различни механизми за развитието на персистиращата вирусна инфекция – down-регулация на генната експресия на вируса, намалена експресия на MHC-молекули, неефективност на имунната система с инхибиране на лимфоцитната цитотоксичност към вирус-инфектираните клетки и др. (24). Обсъждат се и автоимунни механизми, при които персистиращата вирусна инфекция по механизма на молекулна мимикрия активира автореактивните Т клетки и др. (23, 26).

Диагнозата на PRPE е лесна при пациентите с КРС. При постнатално инфектираните случаи и липса на стигми за КРС на първо място се мисли за SSPE. (18). В диференциалната диагноза се обсъждат също ретровирусни енцефаломиелити (HIV, тропична спастична парапареза), прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, невроборелиоза, прионови заболявания (болест на Creutzfeldt-Jacob, синдром на Gerstmann-Straussler-Scheinker). Имат се в предвид и дегенеративни и демиелинизиращи заболявания с начало в детска и юношеска възраст (левкодистрофии, дифузна склероза на Schilder, невролипидози).

Профилактиката на рубеолата и нейните усложнения се осъществява чрез рубеолната ваксинация (27). Ваксинирането става с жива атенюирана ваксина, обикновено комбинирана с ваксина за морбили и паротитит (meales, mumps, rubella – MMR). Страничните прояви от ваксинацията са минимални с ваксина приготвена в култури от човешки ембрионални фибробласти (RA 27/3). Не са наблюдавани съществени неврологични усложнения от тази ваксина (5, 22, 29, 30, 35). Ваксината е противопоказана по време на бременност и при планирана бременност в следващите 3 месеца. У нас ваксината е въведена през 1992 г. Първата ваксинация се прави на 13 месеца с първа реимунизация на 11-12 години. Профилактичното инжектиране на човешки имуноглобулин по време на бременност не предотвратява тератогенният ефект на рубеолната инфекция.

Прегледът на литературата показа изключителната рядкост на PRPE за разлика от острия рубеолен енцефалит. В последните 1 - 2 декади липсват описания на типични случаи на PRPE в достъпната литература (13, 19).

ЦЕЛ

Целта на настоящето съобщение е да представи случай на прогресиращ рубеолен паненцефалит у пациентка на 25 години, ваксинирана за рубеола на 13 годишна възраст.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентка Е.З.З., на 25 год., лекувана в Неврологична клиника на УМБАЛ Александровска от 25.08.2006 до 20.09.2006 г. (ИЗ № 20992) с диагноза "Прогресиращ рубеолен паненцефалит". През октомври 2005 г. преживяла пътно-транспортно произшествие, без травма на главата, но родителите съобщават, че след инцидента станала по-напрегната, неспокойна и раздразнителна, с неволеви стереотипни движения на ръцете в раменете. През януари 2006 г. на фона на добро физическо здраве се появили залитане и нарушение на походката, започнала да "влачи" краката, без да има изтръпване в същите. Зрението станала замъглено, повече вдясно, появило се двойно виждане при поглед наляво. Говорът станал неразбираем, неясен. Затруднило се гълтането, започнала да се задавя при пиене на течности. През този период не е боледувала от вирусни и други инфекции, не е имала повишена температура. По повод на тези оплаквания е хоспитализирана в университетска неврологична клиника, където е поставена диагноза "Множествена склероза – сигурна" и е проведено лечение със Solumedrol i.v. над 2,0g и след това със Synacthen, лечението с който е

продължило и след изписването. На фона на тази терапия близките съобщават за влошаване на симптоматиката по отношение на говора, походката и зрението, като се появило интермитентно изваждане на езика и неволеви движения в него. През юли 2006 г. е била на балнеосанаториално лечение в гр. Наречен, където са проведени физиотерапевтични процедури, без регистриране на някакво подобрение. Описаните оплаквания продължават да се задълбочават и при постъпването в клиниката на 25.08.2006 г. те са следните: увредено общо състояние, залитане до невъзможна самостоятелна походка, анартрия, затруднено гълтане предимно на течности, интермитентни потрепвания на горната устна и ръцете, неволеви движения на езика с изваждане, намалено зрение, психомоторна възбуда.

Родена е след втора, нормално протекла бременност и нормално раждане. Майката отрича контакт с инфекциозно болни, както и боледуване по време на бременността. Не имала отклонения в психомоторното и физическото развитие в следващите години. Завършила средно образование с добър успех. Задължителните имунизации в детска и училищна възраст са направени по график. За рубеола е имунизирана еднократно на 13-годишна възраст (23.03.1994 г.), тъй като двукратната ваксинация за рубеола е въведена след като пациентката е навършила възрастта за първата имунизация (данните са взети от регионалната ХЕИ). Родителите съобщават за преболедуване от рубеола през месец май 1996 г., като това заболяване е регистрирано и в здравния картон на пациентката.

Преди хоспитализацията в клиниката са проведени следните изследвания:

МРТ на главата (25.04.2006) – не се изобразяват огнищни лезии в мозъчния паренхим, както и интра- или екстрааксиални туморни формации супра- или инфратенториално. Липсват количествени и качествени критерии на Barkhof и сътр. за демиелинизиращ процес. След апликация на контраст не се установява нарушение на интегритета на кръвно-мозъчната бариера. Вентрикулната система и базалните цистерни са в норма. Прави впечатление изразена паренхимна и корова атрофия, ангажираща двете малкомозъчни хемисфери – установяват се разширени интерфолиарни малкомозъчни цистерни и дилатирани перивазални пространства на Вирхов-Робин както в базалните ганглии, така и по конвекситета. Заключение: изразена малкомозъчна аторофия.

ПКК, СУЕ, биохимия, серумна електрофореза (27.04.2006) – в норма.

Васерман (27.04.2006) и СПИН (28.04.2006) – отрицателни.

Изследване на ликвор (2.05.2006) - бистър, безцветен, с повишено налягане, Er - единични, пресни, Leuc 1.10^6/l, протеини 0,46 g/l, глюкоза 9,4 mmol/l, хлориди 108 mmol/l, натрий 147 mmol/l, калий 4,3 mmol/l. Ликворна електрофореза – албумин 55,04%, α_1 4,25%, α_2 8,35%, β 3,28%, γ 19,8%, наличие на олигоклонални ивици в областта на γ-зоната. IgG 135,55 mg/l, IgA 16,20 mg/l, IgM 0 mg/l.

Изследване на серум и ликвор за невроборелиоза – отрицателен резултат.

ЕЕГ (28.04.2006) – общо снижена, недобре организирана ЕЕГ. На моменти се регистрират епизоди от тета-делта ритъм с по-висока амплитуда около 50 mV париетo-темпорално двустранно.

ЗЕП (3.05.2006) - при монокуларна стимулация двустранно се регистрира аферентен зрителен поток с лека до умерено нарушена организация (предимно за централна стимулация на ретината) и нормална скорост на провеждане. Без междухемисфериална асиметрия.

Консултация с офталмолог и компютърна периметрия (27.04.2006) - не се регистрират данни за секторно отпадане на светлочувствителността, с относително ниска достоверност поради загуба на вниманието по време на изследването. Нормално цветоусещане. При изследване за двойни образи със свещ и червено стъкло има данни за засягане на n.oculomotorius и евентуално на n.abducens. Очни дъна - без данни за патология, включително и на папилата.

Консултация с психолог (2.05.2006) - долна граница на средна интелигентност (IQ 90), изразено затруднение за намиране на сложни аналогии между понятията, леко нарушение на словесната кратковременна памет, зрителната кратковременна и дълговременна памет са в норма, изразено неустойчиво активно внимание, което прави изпълнението с неравномерна продуктивност – редува верни с грешни отговори при еднаква степен на трудност.

ПРИ ПОСТЪПВАНЕТО В КЛИНИКАТА БОЛНАТА Е В СЛЕДНОТО СЪСТОЯНИЕ

Соматичен статус: увредено общо състояние, редуцирана подкожна мастна тъкан, афебрилна, кожа и видими лигавици – б.о., ритмична сърдечна дейност с честота 92 уд./мин. и артериално налягане 110/70, 80/50. Везикуларно дишане без хрипове. Корем и крайници – б.о.

Неврологичен статус: *дискоординационен панцеребеларен синдром* (статична, локомоторна и динамична атаксия на крайниците и туловището, невъзможна самостоятелна походка и стоеж); *квадрипирамиден синдром* (оживени поликинетични сухожилно-надкостни рефлекси в четирите крайника, с разширени рефлексогенни зони, клонуси на стъпалата двустранно, спастично повишен мускулен тонус повече в долните крайници, патологични рефлекси на Бабински и Росолимо двустранно, Хофман и Трьомнер двустранно); *псевдобулбарен синдром* (анартрия, дисфагия, запазени фарингеални рефлекси, леко изразени орални автоматизми); *екстрапирамиден синдром* (непостоянни миоклонии – орофациални и в крайниците, хореоатетозоподобни хиперкинези на езика); *психоорганичен синдром* (изразена двигателна и емоционална възбуда, страхов афект, суспектна за сетивни измами).

В КЛИНИКАТА СЕ ПРОВЕДОХА СЛЕДНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

ПКК и биохимия (28.08.2006) – СУЕ 8 mm/h, Hgb 119 g/l, RBC $4,08.10^{12}$/l, Hct 0,351, WBC $7,8.10^9$/l, PLT 167.10^9/l, Glucosa 4,8 mmol/l, Creatinin 64 μmol/l, ACAT 14 U/l, ALAT 12 U/l, GGT 7 U/l, LDH 215 U/l, CK 35 U/l, AP 121 U/l, Na 140,1 mmol/l, K 3,61 mmol/, Cl 96,4 mmol/.

Лумбален ликвор (30.08.2006) – безцветен, прозрачен, без фибринова мрежа, Er 1.10^6/l, Leuc 12.10^6/l, Ret 0,01, Macroph 0,01, Ly 0,77, активирани Ly 0,1 (силно изразен лимфоцитен полиморфизъм), Plasm 0,04, Mo 0,07, глюкоза 2,76 mmol/l, хлориди 129 mmol/l, K 2,68 mmol/l, Na 142 mmol/l, белтък 0,40 g/l, албумин 204,4 mg/l. Ликворна електрофореза - γ-глобулини силно увеличени, в γ-зоната наличие на две ясно изразени фракции и трета по-слабо изразена. IgG 111 mg/l, IgA 25,45 mg/l, IgM 0,85 mg/l, IgG/общ белтък = 27,7%, IgG/Албумин = 54,3%.

Лумбален ликвор (8.09.2006) – безцветен, прозрачен, без фибринова мрежа, Er 3.10^6/l, Leuc 9.10^6/l, Segm 0,02, Ret 0,01, Ly 0,83, активирани Ly 0,04, Mo 0,10, глюкоза

3,12 mmol/l, хлориди 124 mmol/l, K 2,77 mmol/l, Na 145 mmol/l, белтък 0,47 g/l, албумин 203,9 mg/l. Ликворна електрофореза - γ-глобулини увеличени, β2-глобулини разделени на две фракции, в γ-зоната наличие на две ясно изразени фракции и трета по-слабо изразена. IgG 113 mg/l, IgA 17,7 mg/l, IgM 0,85 mg/l. IgG/общ белтък = 24%, IgG/албумин = 55,4%.

ЕЕГ (29.08.2006) – ЕЕГ от алфа/бета тип с леки дифузни промени от тета и остри вълни.

ЕЕГ (12.09.2006) – ЕЕГ от бета тип с дифузни тета ритми (артефакти от движения и мускулна активност).

ВИРУСОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

За HSV2: ликвор (ELISA) – IgM (-), IgG (-)

За VZV: ликвор (ELISA) – IgG (-); серум IgG (+) 47 VE

За морбили: ликвор (ELISA) - IgG (-) < 10 VE; серум – IgG (+) 24,9 VE. Заключение: в серума се доказват морбилни антитела най-вероятно от имунизация в детска възраст. Маркер IgG в ликвора е негативен.

За рубеола: ликвор (30.08.2008) - IgG 36,12 IU, ликвор (08.09.2008) – IgG 43,38 IU (ELISA); серум 73,89 IU/ml. Заключение: и в серума и в двата ликвора има наличие на рубеолни IgG антитела. Норма за серум 10-200 IU/ml.

Консултации с психиатър неколкократно: болна на легло, в състояние на възбуда в рамките на леглото, интензивно напрегната, страхов афект, мимиката изразява ужас, суспектна за масивни зрителни и слухови халюцинации, невъзможен словесен контакт, стои със затворени очи, стене, извършва автоматични хаотични хватателни движения, застава в неудобни пози в леглото, мускулният тонус е леко повишен, на моменти изплезва и държи езика изплезен навън, с известни белези на апатия. Касае се за психотично състояние с афективни и мотилитетни елементи при психоорганичен синдром. В ДД план кататонен ступор. Препоръчва терапия с Haloperidol, Chlorazin, Akineton, Effortil, Diazepam, Pyracetam. По анамнестични данни от близките началото на промените в поведението е от около година след множество психотравми. Била неспокойна, тревожна, дразнела се лесно, постепенно се влошила походката и спряла да говори и да се храни. По време на престоя в клиниката на фона на невролептичната терапия е по-спокойна, на моменти е психомоторно възбудена, не се установява вербален контакт.

Консултация с невропсихолог: изследването е непълноценно поради състоянието на пациентката. Разбира говоримата реч и успява да отговаря на въпросите невербално. Ориентацията за време, място и собствена личност е относително съхранена. Памет – краткосрочната памет е относително съхранена, задържа до 5 елемента. Език – експресията е почти невъзможна. Артикулира отделни едносрични думи. Разбирането е относително съхранено. Изпълнява тристепенни команди. Аритметични умения, внимание – умерено нарушени. Праксис – изследван е мануален праксис, позиция на пръстите относително съхранени. Аграфия – тежка, тотална. Гнозис – съхранен предметен, цветови, буквен и цифрен. Заключение – доколкото може да се изследва общия когнитивен статус показва относително умерено снижение.

Консулт с офталмолог: визус трудно се изследва, очни дъна – папили с лека хиперемия, съдове, ретини и макули в норма, окуломоторика без груби нарушения.

Консултация с инфекционист: клинични данни за подостър паненцефалит и доказани в ликвора антирубеолни антитела от клас IgG. Данни от ЯМР за коровa атрофия и засягане на малкия мозък, което съвпада с клиничните прояви при пациентката. Въпреки голямата рядкост, възможно е да се касае за подостър енцефалит с рубеолна етиология. Малкомозъчната симптоматика и дифузното засягане на малкия мозък в съчетание с коровата атрофия напомнят и за болестта на Алцхаймер (въпреки младата възраст).

По време на хоспитализацията в клиниката се проведе лечение с невролептици и Isoprinosin (3 g дневно), като се отчете само овладяване на психомоторната възбуда. Останалите симптоми не се повлияха.

Контролни прегледи на 6-я месец и след 1,5 година – отчита се известно прогресиране на церебеларната, квадрипирамидната и псевдобулбарната симптоматика, както и на психоорганичния синдром. Персистират леки миоклонични потрепвания около устата и проксималните части на ръцете.

ОБСЪЖДАНЕ

Касае се за болна на 25 години, без данни за конгенитален рубеолен синдром, с нормално физическо и психическо развитие. За рубеола е ваксинирана еднократно на 13-годишна възраст. След 2 години, въпреки направената ваксинация, е преболедувала от рубеола. Настоящето заболяване се отключва на 24-годишна възраст след прекарано пътнотранспортно произшествие, при което не е имало травма на главата и загуба на съзнание, но са настъпили промени в поведението и се появили неволеви движения в раменете. В следващите месеци състоянието й постепенно се влошило - залитане във всички посоки, некоординираност на движенията, затруднена до невъзможна самостоятелна походка, дизартрия до анартрия, дисфагия, неволеви хиперкинези с миоклоничен характер в крайниците и езика, психоорганичен синдром с психомоторна възбуда и когнитивен спад. Направените изследвания преди хоспитализацията са показали малкомозъчна атрофия на МРТ, недобре организирана ЕЕГ с епизоди от делта-тета ритъм с по-висока амплитуда, нарушена организация на ЗЕП, липса на промени в очните дъна, начални паметови нарушения. Изследванията на кръвната картина и на биохимичните показатели не са показали отклонения от нормата. Изследванията за луес, HIV и невроборелиоза са били отрицателни. При първото ликворно изследване (7 месеца след началото на заболяването) се установяват протеини на горна граница, олигоклонални ивици в гама зоната и увеличение на IgG и IgA. Приета е диагнозата "Множествена склероза – сигурна" и е проведено лечение с кортикостероиди, но без успех. При хоспитализацията в клиниката се установи напреднал дискоординациенен панцеребеларен синдром с невъзможна самостоятелна походка, квадрипирамиден и псевдобулбарен синдром с анартрия и дисфагия, екстрапирамиден синдром с орофациални и лингвални хиперкинези и миоклонии в крайниците и изразен психоорганичен синдром. Проведените двукратни ликворни изследвания установиха лека плеоцитоза (9 - 12.106/l), с наличие на активирани лимфоцити и плазмоцити, белтък на горна граница (0,40 - 0,47 g/l), силно увеличение на гама-глобулините и наличие на олигоклонални ивици, увеличение на IgG (111 - 113 mg/l), IgA (17,7 - 25,45 mg/l), IgM (0,85 mg/l). Изчислението на коефициентите IgG/общ белтък (27,7% и 24%) и на IgG/албумин (54,3% и 55,4%) показа данни за интратекална синтеза на IgG и за хронично възпаление на ЦНС. Вирусологичните изследвания за херпесни вируси (HSV2), за варицела (VZV) и за морбили в ликвора се оказаха отрицателни. В серума се

установиха морбилни антитела, най-вероятно от имунизация в детска възраст. В ликвора се откриха двукратно антитела от IgG клас към рубеолния вирус, което потвърди наличието на хронична рубеолна инфекция на ЦНС и рубеолната етиология на прогресивния паненцефалит.

Представеният от нас случай в клинично отношение прилича на SSPE – прогресиращ ход с развитие на психоорганичен синдром, квадрипареза и наличие макар и на по-слабо проявени миоклонични хиперкинези. Подобни са и промените в ликвора – лека плеоцитоза и силно увеличение на гама-глобулините с наличие на олигоклоналност и интратекална синтеза на IgG. Това даде основание в началото да се обсъжда диагнозата SSPE. За разлика от SSPE доминиращи в клиничната картина при болната са церебеларните дисфункции, което отговаря на описаните в литературата случаи на PRPE.

Представеният от нас случай се отличава от съобщените досега в литературата случаи на PRPE по липсата на стигми за конгенитална рубеола, данните за еднократна рубеолна ваксинация на 13-годишна възраст и преболедуване от рубеола след 2 години, началото на PRPE на 24-годишна възраст. В преобладаващата част на описаните досега случаи на PRPE се касае за активиране на рубеолна инфекция в ЦНС години след конгенитална рубеола и в малка част след прекарана рубеола в детска възраст. При съобщените досега случаи на PRPE пациентите са от мъжки пол, за разлика от нашия случай. Каква е причината за половата предилекция на PRPE не е изяснено.

Досегашните проучвания са показали, че MMR-ваксината е с доказанаареактогенност, висока имуногенност и епидемиологична ефективност при ваксиниране на не по-малко от 95% от подлежащия контингент (22, 27, 29, 30, 35). Очевидно при описаната болна се касае за непълноценност на противорубеолната ваксинация или за имунни абнормности, които са предотвратили изработването на ефективен имунитет или са позволили персистирането на атенюирания, но жив рубеолен вирус. Допуска се, че живите ваксини могат да предизвикват персистиращи инфекции с потенциални възпалителни и автоимунни усложнения (24). Непълноценността на рубеолната ваксинация при болната се потвърждава от преболедуването от рубеола 2 години след ваксинацията.

Представеният случай на прогресиращ рубеолен паненцефалит е изключително рядко заболяване. Подобен случай не е описан в нашата литература, а в световната литература описаните случаи са по-малко от двадесет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe T, Nakada T, Hatanaka H et al. Myoclonus in a case of suspected progressive rubella panencephalitis. Arch Neurol., 1983, 40, 98-100
2. Aguado JM, Posada I, Gonzalez M, Lizasoain M. Meningoencaphalitis and polyradiculoneuritis in adults: Don't forget rubella. Clin Infect Dis., 1993, 17, 785-786
3. Asher DM. Slow viral infections of the CNS. In: SL Gorbach, JL Bartlett, NR Blacklow (eds), Infectious disease, 2nd ed., WB Saunders, Philadelphia, 1998, 1444-1456
4. Bechar M, Davidovich S, Goldhammer G et al. Neurological complications following rubella infection. J Neurol., 1982, 226, 283-287
5. Belgamwar RB, Prasad S, Apava P. Measles, mumps, rubella vaccine induced SSPE. J Indian Med Assoc, 1997, 95, 594
6. Chang DI, Park JH, Chang KC. Encephalitis and polyradiculoneuritis following rubella virus infection – a case report. J Korean Med Sci, 1997, 12, 169-170
7. Connolly JH, Hutchinson WM, Allen IV et al. Carotid artery thrombosis, encephalitis, myelitis and optic neuritis associated with rubella virus infection. Brain, 1975, 98, 583-594
8. Coyle PK, Wolinsky JS. Characterization of immune complexes in progressive rubella panencephalitis. Ann Neurol., 1981, 9, 557-562
9. Cremer NE, Oshiro LS, Weil ML et al. Isolation of rubella virus from brain in chronic progressive panencephalitis. J Gen Virol., 1975, 29, 143-153
10. Date M, Gondon M, Kato S et al. A case of rubella encephalitis: rubella virus genome was detected in the CSF by PCR. No To Hattatsu, 1995, 27, 286-290
11. Dayras JC, Lyon G, Ponsot G, Alleman MC. L'encephalite chronique progressive de la rubeole: a propos d'une observation. Sem.Hop.Paris, 1980, 56, 1703-1708
12. Dwyer DE, Hueston L, Field PR et al. Acute encephalitis complicating rubella virus infection. Pediatr Infect Dis J, 1992, 11, 238-240
13. Frey TK. Neurological aspects of rubella virus infection. Intervirology, 1997, 40, 167-175
14. Gregg N.M. Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophtalmol Soc Austr, 1941, 3, 35-46
15. Guizzaro A, Volpe E, Lus G et al. Progressive rubella panencephalitis: follow up EEG study of a case. Acta Neurol (Napoli), 1992, 14, 485-492
16. Gulen F., Caqlivan E., Aydinok Y. et al. A patient with rubella encephalitis and status epilepticus. Minerva Pediatr, 2008, 60, 141-144
17. Jan JE, Tingle AJ, Donald G et al. Progressive rubella panencephalitis: clinical course and response to Isoprinosine. Dev Med Child Neurol,1979, 21, 648-652
18. Jubelt B. Viral infections. In: L.P.Rowland (ed), Merritt's Neurology, 11th ed., Lippincott Wiliams&Wilkins, Philadelphia, 2005, 175-210
19. Kuroda Y, Matsui M. Progressive rubella panencephalitis. Nipon Rinsho, 1997, 55, 922-925
20. Lau KK, Lai ST, Lai JY et al. Acute encephalitis complicating rubella. Hong Kong Med J, 1998, 13, 325-328
21. Lebon P., Lyon G. Non-congenital rubella encephalitis, Lancet, 1974, 2, 468
22. Makela A., Nuorti J.P. Peltola H. Neurological disorders after MMR vaccination. Pediatrics, 2003, 112, Pt 1, 206
23. Martin R, Marquardt P, O'Shea S et al. Virus-specific and autoreactive T cells isolated from CSF of a patients with chronic rubella panencephalitis. J Neuroimmunol, 1989, 23, 1-10
24. McCarthy M, Wood C. Neurovirology. In: W G Bradley et al.(eds), Neurology in Clinical Practice, 2nd ed, Butterworth-Heinemann, Boston, 1996, 723-742
25. Merrer J, Perin-Dureau F, Appere C et al. Formes severes d'encephalitides au decours d'une infection rubeolique: arguments pour une meilleure couverture vaccinale. Presse Med, 1999, 28, 395-397
26. Nomura K, Ohnuki M, Nishikiori E et al. A case report of subacute panencephalitis associated with specific T cells sensitized to proteolipid protein (PLP) synthetic peptides identified with rubella virus. Rinsho Shinkeigaku, 1996, 36, 1074-1078
27. Rakowsky A, Sever JL. Rubella (German Measles). In: SL Gorbach, JL Bartlett, NR Blacklow (eds), Infectious disease. 2nd ed., WB Saunders, Philadelphia, 1998, 1301-1311
28. Rakowsky A, Sever JL. Rubella virus. In: SL Gorbach, JL Bartlett, NR Blacklow (eds), Infectious disease. 2nd ed., WB Saunders, Philadelphia, 1998, 2231-2234
29. Reinert P, Soubeyrand B, Gauchou R. 35-year MMR vaccination assessment in France. Arch Pediatr, 2003, 10, 948-954
30. Schattner A. Consequence or coincidence The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. Vaccine, 2005, 23, 3876-3886
31. Squadrini F, Taparelli F, Derienzo B et al. Rubella virus isolation from cerebrospinal fluid in postnatal rubella encephalitis. Br Med J, 1977, 2, 1329-1330
32. Townsend JJ, Baringer JR, Wolinsky JS et al. Progressive rubella panencephalitis. N Engl J Med, 1975, 292, 990-993
33. Townsend JJ, Stroop WG, Baringer JR et al. Neuropathology of progressive rubella panencephalitis after childhood rubella. Neurology, 1982, 32, 185-190
34. Vandvik B, Weil ML, Grandien M et al. Progressive rubella panencephalitis: synthesis of oligoclonal virus-specific IgG antibodies and homogeneous free light chains in the CNS. Acta Neurol Scand, 1978, 57, 53-64
35. Ward KN., Bryant NJ, Andrews NJ et al. Risk of serious neurologic disease after immunization of young children in Britan and Ireland. Pediatrics, 2007, 120, 314-321
36. Weil ML, Itabashi HH, Cremer NE et al. Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis. N Engl J Med, 1975, 292, 994-998
37. Wolinsky JS, Berg BO, Maitland CJ. Progressive rubella panencephalitis. Archiv Neurol, 1976, 33, 722-723
38. Wolinsky JS, Waxman MN, Hess JL et al. Immunochemical features of a case of progressive rubella encephalitis. Clin Exp Immunol, 1982, 48, 359-366
39. Wolinsky JS. Progressive rubella encephalitis. In: McKendall RR (ed), Handbook of Clinical Neurology, vol.12 (56): Viral disease, Amsterdam, Elsevier Science, 1989, 405-416

Описание на клиничен случай
ПЪРВИЧНА ПРОГРЕСИВНА АФАЗИЯ. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА С БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР

[1]И. Димитров, Н. Делева, Б. Иванов
Катедра по Неврология, МУ - Варна
Първа клиника по нервни болести, УМБАЛ „Света Марина" – Варна

SUMMARY

PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

I. Dimitrov, N. Deleva, B. Ivanov

Primary progressive aphasia is a degenerative dementia characterized by gradually progressing disturbances of word finding, naming or comprehension, followed in the later stages by impairment of other cognitive functions. Primary progressive aphasia is likely to be misdiagnosed as Alzheimer's disease. Diagnostic errors are usually due to the heterogeneity of language disturbances in the initial stages of the disease, the variable rate of clinical progression, and the low prevalence of primary progressive aphasia compared to Alzheimer's disease.

We present the clinical case of a 65-year-old female, referred for admittance to the hospital with a preliminary diagnosis of Alzheimer's disease. According to the typical anamnesis with predominating language impairment, the physical and neuropsychological assessment, CT and SPECT findings, the diagnosis was rejected and substituted with primary progressive aphasia. We discuss semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia as other important options for differential diagnosis in the presented case.

KEY WORDS: Primary progressive aphasia, Alzheimer's disease, Frontotemporal dementia, Differential diagnosis.

РЕЗЮМЕ

Първичната прогресивна афазия се причислява към групата на дегенеративните деменции. Характеризира се с постепенно прогресиращи нарушения в спонтанното намиране на думи, назоваването, синтаксиса или разбирането, последвани в по-късните стадии от засягане и на други когнитивни функции. Първичната прогресивна афазия е един от синдромите, които могат да бъдат диагностицирани неправилно като болест на Алцхаймер. Диагностичните грешки се дължат най-вече на хетерогенността на езиковите нарушения в началото на заболяването, променливия темп на клинична прогресия и ниската честота на първичната прогресивна афазия в сравнение с болестта на Алцхаймер.

Представяме клиничен случай - жена на 65 г., насочена за хоспитализация с предварителна диагноза болест на Алцхаймер. Съобразно характерната анамнеза с доминиращи езикови нарушения, данните от невропсихологичното изследване, неврологичния статус, проведените КТ и SPECT, диагнозата беше отхвърлена и заменена с първична прогресивна афазия. Като важни диференциално-диагностични възможности в представения случай обсъждаме също семантичната деменция и челния вариант на фронто-темпоралната деменция, които заедно с първичната прогресивна афазия се включват в по-широката категория на фронто-темпоралната лобарна дегенерация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Първична прогресивна афазия, Болест на Алцхаймер, Фронто-темпорална деменция, Диференциална диагноза.

ВЪВЕДЕНИЕ

Първичната прогресивна афазия (ППА) се причислява към групата на дегенеративните деменции. Характеризира се с постепенно прогресиращи нарушения в спонтанното намиране на думи, назоваването, синтаксиса или разбирането. Въпреки че в хода на заболяването, особено след втората година, могат да се засегнат и други когнитивни функции, езиковите способности остават най-тежко увредени . Речта на пациентите е неплавна, наблюдават се паузи при намиране на думите, намалена дължина на фразата, аграматизъм или нарушено разбиране на граматични структури. По-голямата част от описаните в литературата пациенти с подобна симптоматика, с доминиране в клиничната картина на затруднен изказ и намалена речева продукция, се определят като засегнати от прогресивна неплавна афазия (progressive nonfluent aphasia, PNFA). Уточнението се прави във връзка с наличието на друг подобен синдром, но проявяващ се с плавна афазия и изявени нарушения в семантиката, определян като семантична деменция . Прогресивната неплавна афазия и семантичната деменция, заедно с челния вариант на фронто-темпоралната деменция, се включват в по-широката категория на фронто-темпоралната лобарна дегенерация (ФТЛД). Известното припокриване на симптоматиката при тези синдроми налага диференциална диагноза в групата на ФТЛД. От друга страна, езиковите нарушения са характерна черта и на болестта на Алцхаймер (БА), която е най-често срещаната деменция и също може да се прояви с ранни затруднения в назоваването . За разлика от БА, при ППА нарушенията на паметта не са манифестни . ППА има и характерна образна находка. Наблюдава се корова атрофия, която е асиметрична и обхваща предимно лявата перисилвиева област .

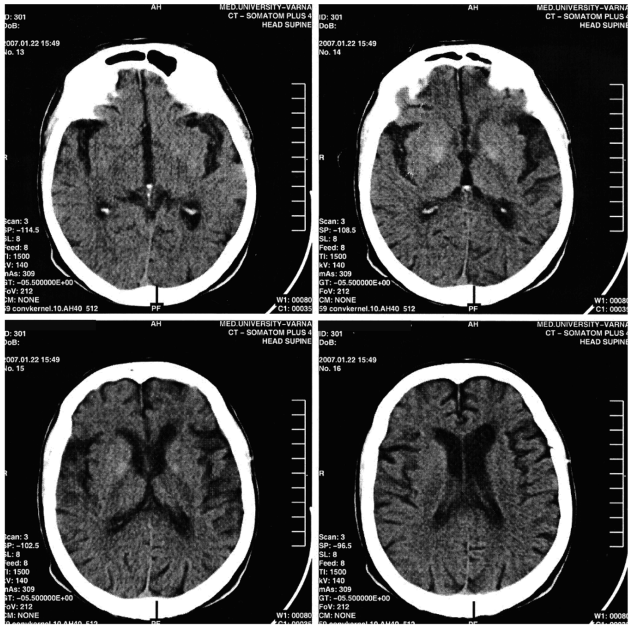
ППА е един от синдромите, които често се диагностицират неправилно като на пациентите се поставя диагноза БА. Диагностичните грешки се дължат най-вече на хетерогенността на езиковите нарушения в началото на заболяването, променливия темп на клинична прогресия и ниската честота на ППА в сравнение с БА.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай - В.А.И., жена на 65 г., насочена към Първа Неврологична клиника на УМБАЛ „Света Марина" - гр. Варна с предварителна диагноза БА. Заболяването датира от началото на 2005 г., когато пациентката започнала да изпитва леки затруднения при говорене - в началото по-редки, но зачестяващи и засилващи се с течение на времето. Тя не можела да намери точните думи при опит за назоваване на предмети, а вместо това се опитвала да обясни техните функции. Въпреки това, способността й да разбира говор и да чете била сравнително запазена. Постепенно речта й обеднявала, болната правела чести паузи, а в изреченията й липсвали отделни части. Съпругът й забелязал, че горепосоченото състояние се влошавало и освен все по-големите затруднения при намиране на думите, от около 2 месеца преди

хоспитализацията (около 2 години след началото на заболяването) се наблюдавали забавяне на мисловния процес и сериозни затруднения не само в цялостното изказване, а и в разбирането. Започнала да не се справя на обичайното ниво с някои от ежедневните си задължения, въпреки че се самообслужвала, готвела и поддържала дома си. Не са известни случаи в семейството на болната с подобни оплаквания. Тя няма други заболявания и не е приемала медикаменти за продължителни периоди от време.

В клиниката беше проведено невропсихологично изследване, което показа наличие на неплавна афазия, нарушено назоваване, лека идеомоторна и конструктивна апраксия, MMSE 14 т. Соматичният и неврологичният статус (с изключение на когнитивните функции) не показаха отклонения от нормата. КТ (Фиг. 1) корова атрофия, изразена предимно в ляво темпорално; в мозъчния паренхим не се установяват оформени исхемични и хе-



Фиг.1. КТ - корова атрофия, изразена предимно в ляво темпорално.

морагични промени; симетрична недилатирана вентрикулна система, без компресия и дислокация на средната линия. SPECT с Tc-99m-HMPAO (Фиг. 2) ниска до липсваща фиксация на нуклида в ляво фронтално, ляво темпорално и в единични зони в ляво париетално.

ОБСЪЖДАНЕ

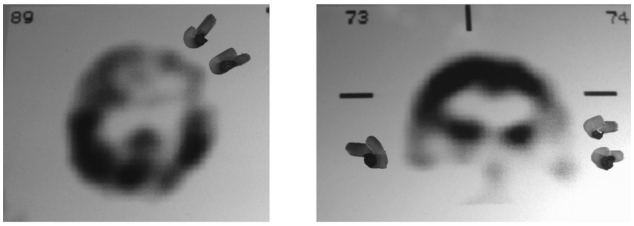
Съобразно характерната анамнеза с доминиращи езикови нарушения, данните от невропсихологичното изследване, неврологичния статус, проведените КТ и SPECT, предклинично поставената диагноза БА беше отхвърлена и заменена с ППА. В подкрепа на последната, в съответствие с диагностичните критерии (Табл. 1, 2), бяха и дан-

Табл.1. Диагностични критерии за ППА (Mesulam, 2003)

● Незабелязано начало и постепенно, но прогресиращо нарушение на намирането на думи, назоваването на предмети, синтаксиса или разбирането, проявяващо се по време на разговор или при изследване чрез стандартни невропсихологични езикови тестове.
● Всички основни ограничения в ежедневните дейности могат да се отдадат на езиковите нарушения, най-малко през първите 2 години от началото.
● Езиковите функции не са били засегнати преморбидно (изключение: дислексия на развитието).
● През първите 2 години от заболяването отсъстват изявени апатия, дизинхибиция, загуба на паметта за близки събития, зрително-пространствено нарушение, дефицит на зрителното разпознаване и сензомоторна дисфункция. Това се потвърждава от анамнезата, изследването на ежедневните дейности, невропсихологичното изследване, така че пациентът не може да покрие диагностичните критерии за друг дементен синдром.
● През първите 2 години от заболяването е възможно да присъстват акалкулия и идеомоторна апраксия, могат да се наблюдават също нарушения при копиране на прости рисунки и персеверации, но нито зрително-пространственият дефицит, нито дизинхибицията в поведението ограничават значимо ежедневните дейности.
● След първите две години могат да се засегнат и други когнитивни функции, но езикът остава най-тежко засегнатата функция през целия период на болестта и се влошава по-бързо от останалите.
● Отсъстват специфични причини за афазия, напр. мозъчен инсулт или тумор, което се потвърждава от образната диагностика.

Табл.2. Диагностични критерии за прогресивна неплавна афазия (Neary, 1998)

● I. Основни критерии А. Незабелязано начало и постепенна прогресия Б. Неплавна спонтанна реч с поне едно от следните: аграматизъм, фонемни парафазии, аномия
● II. Подкрепящи критерии А. Език и реч 1. Заекване или орална апраксия 2. Нарушено повтаряне 3. Алексия, аграфия 4. Запазено значение на думите (ранен стадий) 5. Мутизъм (късен стадий) Б. Поведение 1. Запазени социални умения (ранен стадий) 2. Поведенчески промени, подобни на тези при фронто-темпорална деменция В. Физикални белези: късна поява на контралатерални примитивни рефлекси, акинезия, ригидност, тремор Г. Изследвания 1. Невропсихологично изследване: неплавна афазия без амнезия или перцептивно нарушение 2. ЕЕГ: в норма или незначително асиметрично забавяне 3. Образна диагностика (структурна и/или функционална): асиметрично засягане, повече на доминантната (обикновено лявата) хемисфера



Фиг.2. SPECT - Tc-99m-HMPAO - ниска до липсваща фиксация на нуклида в ляво фронтално, ляво темпорално и в единични зони в ляво париетално.

ните за постепенно начало, бавна прогресия, както и липсата на други нарушения освен езиковите за период около 2 години след началото на заболяването. Появата на аномия като начален симптом, еволюцията към намалена речева продукция и прогресиращ дефицит в разбирането при представения случай, са в съответствие с описаните в литературата. Обсъди се диагнозата семантична деменция, но наличието при болната на неплавна реч, нарушения в синтаксиса, ритъма, интонацията, не дадоха основание тази диагноза да бъде приета.

Представеният случай демонстрира един от често

срещаните в практиката диференциално-диагностични проблеми при пациенти с ППА - диференциална диагноза с БА. Въпреки високата честота на БА обаче, особено в специализирани звена, нерядко се налага диференциалната диагноза на ППА да се прави с други фронто-темпорални синдроми - фронто-темпорална деменция, семантична деменция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ППА би следвало да присъства сред обсъжданите диференциално-диагностични възможности при пациенти с деменция. Тя е една от рядко срещаните дегенеративни деменции, но се представя с характерен клиничен, невропсихологичен и образно-диагностичен профил, различаващ се значително от този на БА и други деменции. Това позволява, при насочено мислене, на засегнатите от заболяването пациенти да бъде поставена ранна диагноза и да бъде предприето адекватно поведение. Въпреки че понастоящем не е известно ефективно медикаментозно лечение, пациентите биха могли да се възползват от обучение на жестомимичен език, употреба на компютърни устройства за синтезиране на глас и други методи, които биха подобрили тяхното качество на живот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chow TW, Binns MA, Freedman M et al. Overlap in Frontotemporal Atrophy Between Normal Aging and Patients With Frontotemporal Dementias. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008 Aug 8, electronic publication.
2. Cummings JL, Benson F, Hill MA, Read S. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. Neurology 1985, 35, 394-397.
3. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Neurology 2008, 71, 1227-1234.
4. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol 2004, 55, 335-346.
5. Grossman MM. Frontotemporal Dementia: Introduction. Alzheimer Disease & Associated Disorders 2005, 19 (Supplement 1), S1-S2.
6. Kertesz AM. Frontotemporal Dementia: One Disease, or Many?: Probably One, Possibly Two. Alzheimer Disease & Associated Disorders 2005, 19(Supplement 1), S19-S24.
7. Knibb JA, Hodges JR. Semantic dementia and primary progressive aphasia: a problem of categorization? Alzheimer Dis Assoc Disord 2005, 19, Suppl 1, S7-S14.
8. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000, 54 (Suppl 5), S4-S9.
9. Mendez MF, Clark DG, Shapira JS, Cummings JL. Speech and language in progressive nonfluent aphasia compared with early Alzheimer's disease. Neurology 2003, 61, 1108-1113.
10. Mesulam MM. Primary progressive aphasia-a language-based dementia. N Engl J Med 2003, 349, 1535-1542.
11. Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, Kertesz A, Weintraub S. The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. Ann Neurol 2003, 54, Suppl 5, S11-S14.
12. Nagy TG, Jelencsik I, Szirmai I. Primary progressive aphasia: a case report. Eur J Neurol 1999, 6, 515-519.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Иван Димитров
УМБАЛ „Света Марина", Първа клиника по нервни болести
9010 Варна, ул. Христо Смирненски 1
Тел./Факс: 052/306101
E-mail: indimitrov@yahoo.com

СДРУЖЕНИЕ "БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ"

организира

XI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ

с международно участие14 – 16 май 2009г. НДК

ОСНОВНИ ТЕМИ:

СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ В НЕВРОЛОГИЯТА

БОЛКА

СЪВМЕСТНО С:

- БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОПРОТЕКЦИЯ И НЕВРОРЕГЕНЕРАЦИЯ
- БД ПО НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА ДЕТСКОТО РАЗВИТИЕ
- БД ПО НЕВРОПАТИЧНА И ХРОНИЧНА БОЛКА
- БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО ЕПИЛЕПСИЯ
- БД ПО ГЛАВОБОЛИЕ
- БД "ДЕМЕНЦИИ"
- БД ПО ЕЕГ, ЕМГ И КЛИНИЧНА НЕВРОФИЗИОЛОГИЯ
- АСОЦИАЦИЯ "ДВИГАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ"
- АСОЦИАЦИЯ ПО МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
- ФОНДАЦИЯ "ПРЕДПАЗВАНЕ ОТ МОЗЪЧНИ ИНСУЛТИ"
- БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОСОНОГРАФИЯ И МОЗЪЧНА ХЕМОДИНАМИКА
- СДРУЖЕНИЕ „НЕВРОЛОГИЯ – ПРОФ. Д-Р САШО БОЖИНОВ"

ПЪРВОТО СЪОБЩЕНИЕ СЪДЪРЖАЩО ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

- СРОКОВЕ ЗА РЕГИСТРАЦИЯ
- РЕГИСТРАЦИОННИ ТАКСИ
- СРОКОВЕ ЗА ИЗПРАЩАНЕ НА НАУЧНИ СЪБОЩЕНИЯ
- ХОТЕЛСКО НАСТАНЯВАНЕ ЗА ПРЕДСТОЯЩИЯ КОНГРЕС
- ЩЕ БЪДЕ ИЗПРАТЕНО ПО РЕГУЛЯРНА ПОЩА

ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНГРЕСА МОЖЕТЕ ДА НАМЕРИТЕ И НА:

www.nevrologiabg.com

ОФИЦИАЛЕН АГЕНТ:

КОМПАНИЯ ЗА МЕЖДУНАРОДНИ КОНГРЕСИ ООД

Тел. 02/892 08 08; 892 08 09; 0887 77 11 07; Факс. 02/892 08 00; E-mail: neurology@cic.bg; www.cic.bg

LAUDATIO

Редакционната колегия изказва своите поздрави и благопожелания на професор д-р Венцислав Боснев по повод неговия рожден ден и навършената кръгла годишнина

Роден на 17 декември 1928 година в семейство на лекар, той завършва с отличие Италиански колеж (1946) и Медицински факултет в София (1952 г.) Преминава постепенно през всички етапи на лекарското развитие – участъкова служба в с. Рибарица, поликлиничен лекар в София, ординатор в НИИТ – гръдна хирургия, ръководител на редакция за медицинска литература, научен сътрудник по неврология. Получил специалност по неврология работи насочено в областта на невровегетологията, както в Института по неврология на IV км, така по-късно в създадената от него лаборатория по клинична невровегетология в Първа неврологична клиника на Александровска болница и като Зав. клиниката по неврология в университетската болница „Св.Иван Рилски". В тази клиника той издига на съвременно ниво диагностиката и експертизата на професионалните болести на нервната система.



Кандидатската (1974 г.) и докторската (1983г.) дисертации на проф. В.Боснев са посветени на проблеми на невровегетологията. Той има 260 научни публикации, от които 6 монографии и 28 авторски участия в колективни монографии. Монографиите му са преведени на немски, полски, руски и английски език. Значителна част от статиите му са публикувани в авторитетни чужди списания в САЩ, Германия, Италия, Япония, Русия. Повече от 18 години проф. В.Боснев е член и секретар на редакционната колегия на списанието „Неврология, психиатрия и неврохирургия" и работи в редколегията на „Acta Medica Bulgarica"

Проф.В.Боснев е дългогодишен член на Съюза на учените в България, на Научното дружество по неврология, на Международното научно общество по неврална терапия и на неговия Научен съвет, на Европейското общество по микроциркулация, на Американската академия по термология, член кореспондент на Американското общество по рефлексна дистрофия, Академик на Евро-азиатската академия на медицинските науки, на Българската национална академия по медицина, Президент на Атланто-Евро-средиземноморската академия на медицинските науки, Визитиращ професор при Университета в Китакиушу – Япония.

Неговите специални интереси обхващат патологията на вегетативната нервна система, патологията на горните крайници вкл. професионалната, съдовите заболявания на нервната система, паркинсонизма, неврозите, термодиагностиката, доплеровата сонография, микроциркулацията, граничните проблеми на неврологията.

За научната си дейност е награждаван многократно у нас : Златен медал на Медицинска академия за научен труд 1978 г. и сребърен 1980 и 1981 г., в чужбина : премия Фердинанд Фос (Германия), премия на Центъра по приложна микроциркулация (САЩ), премия на Президента на Университета в Китакиушу (Япония) , премия „Златен Хипократ "(Италия.

Пожелаваме на колегата професор Венцислав Боснев здраве, добро настроение и обичайния му оптимизъм !

ПРОФ. КОСТА ЗАИМОВ В КРАЯ НА 9-ТОТО МУ ДЕСЕТИЛЕТИЕ ОЧЕРК ЗА ОСНОВНИ МОМЕНТИ ОТ НЕГОВОТО ТВОРЧЕСТВО

Проф. Никола Килимов, д.м.н.

Първата научно-изследователска творба на Коста Заимов като утринна зора излъчва насоките и облика на целия му плодотворен, богат творчески път. Тя е посветена на анализа на учението на дисолуцията на Джаксън (1949). Както е известно, като изхожда от идеите на Дарвин, Джаксън приема, че при своята еволюция НС (нервната система) е формирала нисши и по-висши слоеве, подредени в йерархична постройка. Според Джаксън по-висшите слоеве на НС потискат и контролират по-нисшите. Тази взаимозависимост между нисшите и по-високо разположените равнища на НС се разкрива и при болестните процеси, при тъй наречената дисолуция. Разположените в нисшите слоеве структури са с по-елемнтарни и консервативни функции, но и по-стабилни – по-трудно се увреждат при болестни процеси и по-лесно се възстановяват, докато по-висшите – са по-сложно устроени, с по-адаптивни функции, по-лесно раними и по-трудно възстановими.

Важен аспект на дисолуцията е също, че при отпадане на функциите на един висш слой активността на подлежащите абнормно се повишава (хиперпозитивно развитие на остатъка поради загубата на контрол).

Заимов високо цени идеите на Джаксън, който разкрива забележително добре вертикалната противонасоченост във функциите на НС. Той обаче допълва и доразвива вижданията на Джаксън като разкрива и „хоризонтална" вътрешна противоречивост на функциите на НС, т.е. на противодействащите сили вътре в един и същи слой. Така той разграничава дисолутивна (вертикална) и недисолутивна (хоризонтална) дезинтеграция на НС. Идеята за тази двойна „вертикална" и „хоризонтална" вътрешна противоречивост на функциите на НС остава ръководна за творчеството на Заимов.

Завършеност и конкретност в следващите изследвания на Заимов придобиват единството и противоположността на двойки и по-сложни групи във функциите на НС изразени и като „реципрочни" функционални взаимоотношения. Те се ползват и като метод на изследване, и като разкриване и установяване на наличните, обективни закономерности. Заимов се позовава на вижданията за единството на противоположностите във функциите, установени и от редица изследователи, свеждащи ги до двойка реагиращи структури (мускул агонист и антагонист при Бел и Шерингтон; вагус и симпатикус при братята Вебер; положителен дразнител и диференцировка при Павлов). В своите изследвания върху речта у здрави хора и при различни заболявания, той прилага подхода за изучаване на реципрочността във функциите на структурите, свързани с първосигналната и второсигнална система. По този начин той излиза от упростените схеми за двойка стимули, и съответно на изучавания проблем, предприема проучванията си върху сложните групи, комплекси в техните реципрочни взаимоотношения. Този подход е изграден от Заимов като съпоставка от идеите на Джаксън и някои основни положения от учението на Хегел.

В широкия кръг от привърженици на Хегел, без определен автор, се появява игрословицата, която вярно отразява диалектиката на Хегел за вътрешната противоречивост на процесите в живата и нежива природа като основа на „самодвижението". Тя е: "Jedes Ding hebt sich aus, und aufgehoben zu werden".

В случая се използват три от най-основните значения на немския глагол "aufheben": 1. запазвам (се); 2. унищожавам (се); 3. издигам (се), извисявам (се). Без да претендираме да достигнем немската крилата фраза, бихме могли да я преведем на български по следния начин: „Всяко нещо се стерми да се запази, да се самоунищожи, като чрез това се извисява".

Още в първата му научно-изследователска творба, както и в следващите, проличава голямата прецизност на Заимов при позоваванията на други автори. Цитира ги предимно по оригиналните литературни източници, благодарение на богатата си езикова култура – владее отлично основните европейски езици. За отделни понятия предоставя и оригиналните им названия на езика, на който са писани цитираните трудове.

ПЪРВИ ПРОУЧВАНИЯ НА РЕЦИПРОЧНАТА ГЕНЕЗА НА РАЗКЪСАНОТО МИСЛЕНЕ ПРИ ШИЗОФРЕНИЯТА

Идеята на Джаксън за реципрочната организация на функциите в НС провокира Заимов към нов поглед върху патофизиологичния анализ на мисловната разкъсаност при шизофренията (1953). При този анализ Заимов спира вниманието си върху установеният от Крепелин факт, че за шизофренното разкъсано мислене са характерни изплъзвания (Entleisungen) на асоциативния процес с неадекватна замяна на думи по смислова и звукова родственост. За обяснение на тези изплъзвания Заимов изхожда от две препоставки:

- Тезата на Крепелин и редица други автори, че шизофренията по клинична структура има много общи черти със съня, а Павлов определя тази психоза като хронично хипнотично състояние.
- От друга страна е установено, че при хипнотичните състояния се наблюдават парабиотичните или хипнотични фази, описани от Введенский (1952) и Павлов)1949, 1951).

Заимов намира, че за патофизиолигичния анализ на разкъсаното шизофренно мислене, и по-конкретно на смисловите и звукови изплъзвания при него, от особена полза се явява моделът на ултрапарадоксалната фаза, при която положителният дразнител и диференцировката сменят знака си. Така при тази фаза в опитите на Павлов положителният дразнител престава да дава слюнчена секреция, а дотогава неподкрепяният с храна отрицателен дразнител започва да дава такава секреция.

На равнището на речта и нейните диференцировки (думите) реципрочните индукционни отношения ще бъдат изразени много по-богато, отколкото при простия ефекторен орган на слюнчената секреция. При речта в хоризонтален и вертикален план всяка дума (речева структура) се асоциира с множество думи (нейни дифернцировки). Така при потискането на всяка дума и в сложна игра на индукционните отношения в хоризонтален и вертикален план се индуцират положително други думи – и то не само на сензорно, но и на двигателно равнище (ултрапарадоксална фаза при асоциирани дразнители и ефекторни реакции).

Обобщено би могло да се каже: При развитието на речта и мисленето речевите структури се подреждат в йерархичен план. Всяка структура първо се отдиференцира от звуково подобни звукосъчетания, а след това и от звуково подобните автентични думи. Така отдиференцирана звуково, тя се подрежда в съответния слой на речевите структури, където отдиференцирана и смислово, тя става готова да обслужва мисленето (вж. Заимов, 2000; Заимов и Заимова, 1967).

Успоредно със смисловото откроряване на думите протича и послойното усвояване на граматичните норми, с постепенното очистване на речта от аграматизми. Те по-късно ще се явяват като дисолутивни елементи при дезинтеграцията на речта.

НЯКОИ ОБЩИ ПАТОГЕНЕТИЧНИ ЧЕРТИ НА ШИЗОФРЕНАТА МИСЛОВНА РАЗКЪСАНОСТ, ОТ ЕДНА СТРАНА, И РАЗСТРОЙСТВАТА НА ГНОЗИСА, ПРАКСИСА И РЕЧТА, ОТ ДРУГА.

След проучванията си върху шизофренното мислене (1957), Заимов разбира, че описаните при това мислене изплъзвания на асоциативния процес се наблюдават и при агнозиите, апраксиите и афазиите. Първа публикация по този въпрос той прави през 1954 г., а цялостно на него е посветен дисертационният му труд от 1959 г., публикуван и на немски език през 1965 г.

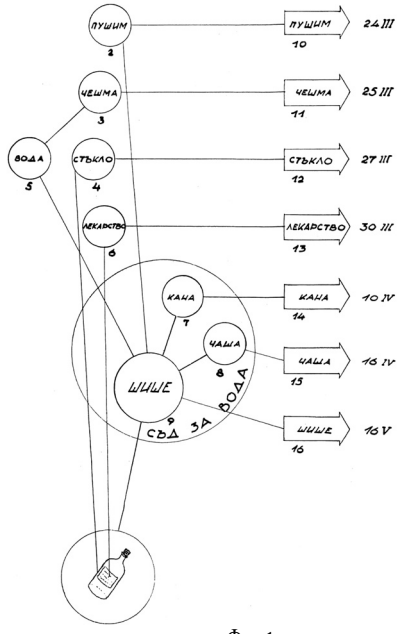
Като се основава на анализа на редица класически случаи, описани в литературата, както и на собствени наблюдения, той показва, че при зрителните и други агнозии се наблюдава илюзорно изплъзване на възприятието към подобни обекти, а при апраксиите, двигателния акт, най-често също по подобие, се изплъзва от адекватната посока. Анализира също редица други механизми на изплъзване при тези разстройства и показва тяхното подобие с това, което се наблюдава при шизофренията.

Големи възможности за съпоставка с шизофренното мислене предлагат на Заимов афазиите. Правейки грижлив преглед на литературата, той установява, че в поредицата от работи Клайст (1914, 1959) е показал структурната прилика на шизофренното мислене с афазиите. Особено внимание отделя Заимов на парафазията, при която звуковото и смислово подобие на думите, както е добре известно, е от решаващо значение. В от-

делна работа, посветена на това явление той намира, че парафазията е не само симптом на афазиите, но по-скоро принцип на патофизиологията на НС и на симптоматологията на нервните и душевни болести (1978).

Несъмнен интерес представляват наблюдения на автора, при които той проследява в динамика структурата на парафазиите в процеса на подобрението на състоянието на пациента.

Така напр. на стр. 137 на дисертационния му труд (1959) намираме описанието на динамиката на структурата на парафазиите при болния със сензорна афазия Асен Б., прекарал исхемичен инсулт на 19 март 1956 и проследен от 24 март до 16 май същата година. При седем поредни срещи с лекаря му се показва шише с лекарство, при което се получават следните парафазии: 24 март – Пушим. Това го пушим. 25 март – чешма. 27 март – стъкло. 30 март – лекарство. 10 април – кана. 19 април – чаша. 16 май – шише.



Фиг.1

Тези парафазии на болния са представени графично на фиг. 1. Последните три от тях са оградени в кръг, за да се подчертае тяхната асоциативна близост.

Първата парафазия „Пушим" е несъмнено дисолутивна. Тя е по звукова родственост. Тя може да бъде определена също като аграматична, докогато очакваният отговор е със съществително, а го получаваме с глагол, и то в първо лице мн. число. Както е известно, аграматизмите са характерни в ранните онтогенетични преходи от развитието на речта. Така парафазията има двойна дисолутивна основа.

Освен като дисолутивна, тази парафазия може да бъде определена и като доминантна. Пациентът бе страстен пушач, който сигурно е бил предупреждаван за рисковете от пушенето. По този начин в парафазията се намесва и принципът на доминантата на Ухтомский (1966), който наред с недисолутивните и дисолутивни индукционни отношения, се явява трети важен фактор за изплъзванията на асоциативният процес.

Проследяването на поредицата на останалите парафазии на Асен Б. показва как те постепенно се освобождават от звуковото и смислово подобие и се достига до правилният отговор.

Прецизното клинично изследване от Заимов върху промените на речта след инсулт разкрива развитието на възстановителния процес. От една страна, той проследява промените в клиничната симптоматика, а от друга – като ползва структурно-функционалната увреда у болния като естествен експериментален модел – разкрива основни закономерности на НС, прозрени още от идеите на Джаксън.

Наличността на недисолутивни и дисолутивни парафазии в речта на болните с афазия естествено поставя въпроса за тяхното процентно съотношение. На разкриване на това съотношение е посветена работа на Заимов и Райнов от 1976 г. Изследването е проведено при 10 болни със сензорна и сензо-моторна афазия. За установяване на търсеното процентно съотношение авторите предпочитат да анализират не вербалните парафазии на болните (идентификацията на които често е трудна), а тяхните литерални парафазии. За разшифроване онтогенетичният порядък на литералните парафазии се използва таблица от труд на Райнов върху онтогенезата на звуковете при усвояването на езика от българските деца. При този анализ се оказва, че 64% от литералните парафазии са недисолутивни и 36% са дисолутивни.

ДОМИНАНТНИ ИЗПЛЪЗВАНИЯ НА АСОЦИАЦИИТЕ В ШИЗОФРЕННОТО МИСЛЕНЕ

След като се установява, че доминантните отклонения са редовна съставка на дезинтеграцията на асоциативния процес, Заимов проверява за тяхната наличност в разкъсаното шизофренно мислене (1979). За целта са използвани магнетофонни записи на речта при първи пристъпи на шизофрения, при които след ремисията болните са били в състояние да дадат обяснения за своите изказвания в пристъпа.

Установено е било, че голяма част от привидно безмислените, разкъсани обрати на речта са имали за болните определен смисъл. Част от тях са отразявали тяхни нормални, афективно натоварени, житейски спомени. Друга част е била свързана с налудни идеи. Така тези магнетофонни записи са се превърнали в своеобразен материал за прожективен анализ.

РЕЧЕВИТЕ ГРЕШКИ НА ЗДРАВИЯ ЧОВЕК

Речевите грешки, неволно допускани от здравите хора, стават обект на подробен лингвистичен анализ в монографията на Мерингер и Майер от 1895 г. Наскоро след това на тях голямо внимание отделя, както е известно Фройд, за когото – съответно анализирани – те разкриват несъзнавани личностни нагласи, главно подтискани сексуални желания.

Още в дисертцията си (1959) Заимов посвещава една глава на речевите грешки, като смята, че механизмите на изплъзванията на мисленето и речта при тях са аналогични на тези при шизофренията и афазиите, но са с друга количествено-качествена характеристика, т.е. с друга функционална мяра. Те са израз на преходни фазови явления в мозъка при умора, вълнение и т.н. След това Заимов посвещава на проблема редица работи, които обощава в статия от 1979 г.. Накратко в структорно отношение речевите грешки се разделят на вербални и звукови (литерални), а в генетично - на недисолутивни, дисолутивни, доминантни и смесени.

Кратка ретроспекция на възникването на идеите за реципрочната функционална организация в НС.

В началото на своите проучвания Заимов изхожда от идеите за реципрочните индукционни отношения на ултрапарадоксалната фаза на Павлов (1949;1951), съчетавайки ги с концепциите за освобождаване от контрол на Джаксън (1931-1932) и с учението за парабиозата на Введенский (1952[а]; 1952[б]).

По-късно, в монографията „Афективни парааадаптивни реакции на личността" (1981), той дава твърде обширен обзор на литературата в тази област. В последващите работи, освен имената на гореспоменатите автори, редовно се споменават също трудовете на Шерингтон (1916), на братята Вебер (1846), и на изглежда най-ранният изследовател в тази област – Чарлс Бел (1826).

ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ЗАКОНА НА РИБО

Както изтъква самият Рибо (1920), формулираният от него регресионен закон при патологията на паметта пряко произтича от закона за дисолуцията на Джаксън. Като приема учението за парабиозата и фазовите състояния като обща патофизиологична основа на дисолуцията, Заимов установява, че електрошоковият пристъп дава широки възможности за наблюдения относно последващото го възстановяване на спомените. Наблюденията на автора са публикувани в няколко статии и обобщени в монографията му от 1963 г. В тези наблюдения особено се открояват фактите за изпреварващо времево възстановяване на спомените за налудните идеи.

ОТ РАЗКЪСАНОТО ШИЗОФРЕННО МИСЛЕНЕ И АФАЗИИТЕ КЪМ ДЪЛБОКИТЕ СЛОЕВЕ НА ЛИЧНОСТТА

След като през 1953 г. Заимов публикува първата си работа върху разкъсаното мислене на шизофренията, минават повече от двадесет години преди той да се реши да пренесе установените

функционални отношения също и към дълбоките слоеве на личността. Това снемане на патофизиологичния анализ от висшите корови функции към дълбоките пластове на личността е най-напред ясно изразено в работата от 1978 г., посветена на анализа на движещите сили при противообразните картини на кататонната възбуда и ступор, както и на манията и депресията.

Според Заимов в опитите на Бел, Вебер и Вебер, Шерингтон, Павлов и други изследователи експерименталната постановка е водела до опростяване на реалните съотношения на нещата, със свеждане на реципрочно реагиращите структури до една двойка. Противно на това шизофренното мислене и речевите нарушения при афазията ясно показват, че всяка речева структура е свързана в група с много други второсигнални и първосигнални структури.

При мисленето личността оперира чрез логични операции с тези динамично устроени групи от структури, за да получи непосредствено или производно знание за околния свят или за своя субективен мир, което да й позволява да действа.

Слизайки към дълбоките слоеве на личността, Заимов приема, че във филогенезата там е формирана реципрочната група на инстинктите и прилежащи към тях структури, като невропсихологична основа на един филогенетичен аспект на несъзнаваното.

За разлика от смислово крайно променливите – съобразно ситуацията и задачата – реципрочни групи на мисленето, реципрочната група на нивото на инстинктите и прилежащите към тях структури е относително константна. Като едно филогенетично оформено несъзнавано – или като вроедена предпрограма на личността – то я стимулира към вродени относително константни реакции в дадени ситуации.

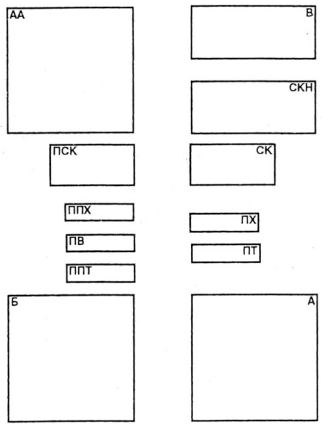
Така в дълбоките слоеве на личността Заимов обособява:

- една вродена предпрограма на личността, състояща се от:
- нагонно-емоционална система (т.е. реципрочна група на инстинктите) и от
- реципрочни прилежащи структури.

НАГОННО-ЕМОЦИОНАЛНА СИСТЕМА

Както бе казано, това е реципрочната система на инстинктите, които се определят като субсистеми на тази система.

Тя е филогенетично йерархично изградена и от ниските към високите й етажи субсистемите са следните (фиг.2):



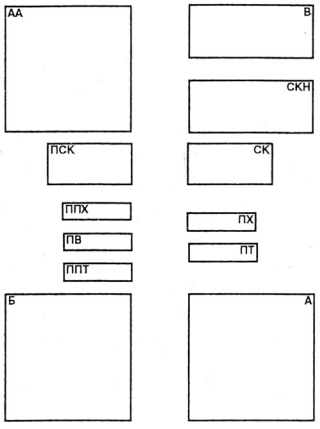
Фиг.2

- субсистема (СС) на бягството и страха (Б), стимулираща личността към избягване на рискови ситуации.
- СС на агресията и социално некултивирания гняв (А)
- Съгласно схемата в центъра на нагонно-емоционалната система са разположени две ССи „близначки", за поемането на храна и глада (ПХ), и за поемането на течности и жаждата (ПТ), уравновесявани от три ССи – за подтискане на поемането на храна и глада (ППХ), за подтискането на поемането на течности и жаждата (ППТ) и за повръщането и отвращението (ПВ).
- СС на сексуалните контакти и сладострастието (СК) и СС за тяхното подтискане и сексуално насищане (ПСК).
- СС на социално култивираната нападателност (съревнователен хъс) (СКН).
- СС на социалните контакти на дружелюбие и взаимопомощ (В), на респект, на обич.
- СС на автоагресията и самонападателния гняв (АА).

За изграждането на структурата на нагонно-емоционалната система особено ценни са се оказали: анализът на клиничната картина на ендогенните психози; данните на съвременната неврофизиология; приносите на някои видни психолози, като Джеймс (1981), Рибо (1897;1920), МакДугал (1920;1947) и др. Психологичните анализи на произведения на големи писатели-сърцеведи; разборът на относително константните човешки реакции в дадени ситуации, отразени в народни пословици и поговорки; защитните механизми на личността на Зигмунд и Анна Фройд (1964) и др.

При изграждането на схемата на нагонно-емоционалната система е взето предвид, че по начало всяка СС може да оказва реципрочни подтискащо-улесняващи въздействия върху останалите ССи. Макар че това общо положение запазва по принцип своята валидност, оказва се, че нещата са по-сложни и че във филогенезата подтискащо-улесняващите отношения са допълнително структурирани в специфични глъбинно-стимулиращи реакции на личността, особено ясно изразени например в някои пословици и поговорки. Така поговорките „Гузен негонен бяга" и „Не може да бие мъжа си, та бие гащите му" не само разкриват специфични индукционни отношения, но в известен смисъл директно отвеждат към структурата на нагонно-емоционалната система, в нейната неразривна връзаност със структурата и функциите на подолу описаните прилежащи структури.

Част от тези реакции са посочени от Заимов в неговата монография върху секса и любовта (2003).



Фиг.3

ПРИЛЕЖАЩИ СТРУКТУРИ

Прилежащите структури към нагонно-емоционалната система биват обслужващи, настройващи и отчитащи нейната дейност. Те са изобразени на фиг. 3 като реципрочни двойки.

Обслужващите структури са представени в горната част на фигурата и те са следните:

- Структура, стимулираща личността към ориентировъчни реакции (ОР) и структура, потискаща тези реакции (ПОР).
- Структура, стимулираща личността към подражание (ПД) и структура, потискаща подражанието (ППД).
- Структура, стимулираща личността към запомняне (ЗП) и структура, стимулираща към забравяне (ЗБ).
- Структура, стимулираща личността към повторение (П) и структура, потискаща повторението (ПП).
- Структурите, настройващи дейността на нагонно-емоционалната система, са разположени в реципрочни двойки отдясно и отляво на фигурата. Те са следните:
- Структура за стимулиране на бдителността (СВ) и структура за неговото потискане (ПВ).
- Структура за стимулиране на действената (и мисловна) активност (СДА) и за нейното потискане (ПДА). Обособена нейна част е структура за стимулиране на личността към игра (И) и за потискане на игровата активност (ПИ).
- Структури, стимулиращи личността към внушаемост (ВШ) и към негативизъм (НГ).

Отчитащите структури са разположени отдолу на фигурата. Те са следните:

- Зона на възнаграждение (ЗВ) и

● Зона на наказание (ЗН).

Те снемат в себе си зоните на Олдз и отчитат сполучливите или несполучливи реакции на личността с радост или тревога.

Повече данни за вродената предпрограма на личността, както я вижда Заимов, могат да бъдат намерени особено в монографията му от 1997 г.

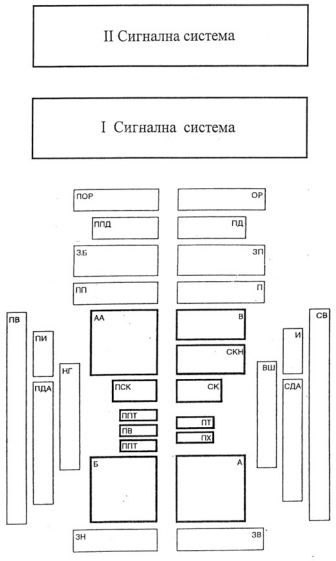
ВРОДЕНА ПРЕДПРОГРАМА НА ЛИЧНОСТТА, СЕМАНТИЧНА ДОБАВКА И ЦЯЛОСТНА НЕСЪЗНАВАНО-СЪЗНАВАНА ПРОГРАМА НА ЛИЧНОСТТА

Човекът се ражда с филогенетично изградена, неосъзната и функционално незряла вродена предпрограма на личността (или филогенетично несъзнавано), съставена от нагонно-емоционалната система и прилежащите структури. Тази вродена предпрограма постепенно узрява и нейните реципрочни елементи влизат в действие.

Като цяло, отначало дейността на тази програма е несъзнавана. Само отделни нейни стимули с развитието проникват в съзнанието като основни емоции и нагони, т.е. субволеви подтици за действие – напр. страх и готовност за бягство, гняв и готовност за некултивирано нападение и т.н. Тази предпрограма започва постепенно да се осъзнава от човека – в различна степен съобразно интелигентността, образованието и склонността към самоанализ. За по-широкото й осъзнаване допринасят произведенията на големите писатели и много по-късно представителите на научната психология и на психопатологията.

Заложена генетично, на тази предпрограма не е съдено да узрява и разгръща своята дейност самостоятелно, тъй като веднага след раждането детето попада в социалното обкръжение на семейството и към него се насочва поток от първосигнални, второсигнални, респ. емоционални стимули особено от страна на майката.

Така от първия ден след раждането върху вродената предпрограма на личността започва да се надстроява една важна първо-второсигнална, семантична субсистема като добавка, която системно моделира вродената предпрограма на личността и я превръща в цялостна несъзнавано-съзнавана поведенческа програма на личността, съобразена в една или друга степен индивидуално с изискванията на средата (фиг. 4).



Фиг.4

Основни инструменти за изграждането на тази програма са подражанието, внушението, повторението, и по-късно особено словесната инструкция.

Непрекъснато доразвивана и отшлифована чрез словото цялостната програма на личността е несъзнавано-съзнавана. При това при повечето хора нейната несъзнавана съставка остава значителна и играе важна рола при разгръщането на психичните процеси в здраве и болест.

Изграждането на семантичната добавка на цялостната програма на личността има свои характерни особености. Бурното развитие на речта започва от края на втората година, като отначало чрез подражанието и повторението детето натрупва деформирани подобия на адекватни думи, съчетани чрез неправилни граматични форми. Речта изобилства от неадекватни асоциации по звуково подобие. При непрекъснатото коригиращо въздействие на околните, неадекватните речеви елементи се потискат, инактивират и се отлагат в едно семантично несъзнавано. Оттам по-късно те ще обслужват остроумието, вица, редица художествени обрати на речта, но също мисловната разкъсаност и несъгласуваност на психозите, семантичния жаргон на афазиите и т.н.

Опитвайки се да изясни структурата и функциите на филогенетично изградената и генетично заложената съставка на несъзнаваното (т.е. на вродената предпрограма на личността), Заимов не твърди, че неговият анализ е изчерпателен. Той подчертава, че главен елемент на неговия анализ е разкриването на реципрочната организация на инстинктите и прилежащите структури – което е един елементарен, но заедно с това основен момент на функционалната организация на несъзнаваното.

Заимов изяснява чрез характерен дисбаланс на реципрочните отношения на инстинктите и прилежащите структури парааадаптивните (или гранични) реакции на личността (1981; 1988), така както са описани:

● в главата за психопатиите на психопатологията,
● в народните пословици и поговорки,
● в творчеството на великите писатели,

от Зигмунд и Анна Фройд в учението за защитните реакции (механизми) на личността.

ЗАЩИТНИ РЕАКЦИИ И ПАРААДАПТИВНИ (СВРЪХЦЕННИ) РЕАКЦИИ НА ЛИЧНОСТТА

Обособени като интересна глава в психоанализата, защитните реакции на личността водят до подобрение на интрапсихичния комфорт чрез неточно мислене и измами на паметта.

Проучвайки голям брой пословици и поговорки, Заимов установява (1981), че този тип реакции са отразени в тях като парааадаптивни (или гранични) човешки реакции. Анализирайки голям брой такива реакции, прозряни от народа, той установява, че при част от тях действително се стига до повишаване на интрапсихичния комфорт. При други обаче ефектът е обратен, като този комфорт се застрашава и нарушава. Такива са следните пословици:

● Гузен негонен бяга.
● Парен каша духа.
● Парен каша, расол духа.
● Парен тиква духа.

Така народът ни показва, че освен парааадаптивни реакции, повишаващи интрапсихичния комфорт, съществуват и парааадаптивни застрашаващи интрапсихичния комфорт на личността реакции.

Тази реципрочност на парааадаптивните реакции на личността е разбираема, като се има предвид реципрочната структура на вродената предпрограма, която се снема в цялостната програма на личността.

РЕЦИПРОЧНАТА ОРГАНИЗАЦИЯ НА ЦЯЛОСТНАТА ПОВЕДЕНЧЕСКА ПРОГРАМА НА ЛИЧНОСТТА, ПОКАЗАНА В АНАЛИЗ НА ЕДИН СЛУЧАЙ ОТ ХИСТЕРИЯ

Ще онагледим със случай на хистерия, взет от труда на Заимов „Несъзнаваното" (под печат), редица реципрочни отношения между елементите на цялостната поведенческа програма на личността. Наблюдението е пример и за прецизното, до съвършенство клинично изследване от Заимов. Умело разкритите детайли от структурата на личността и нейните преживявания са вградени в пълния анализ и изводите към клиничната диагноза. Това изследване е и илюстрация към призива на видния френски клиницист Пол Сави, призоваващ лекарят така да проведе изследването, че никой след това да не може да прибави, да допълни или да коригира нещо към установеното вече от него.

Една вечер 16-годишната Роза около 22 часа се прибира по тъмна улица у дома си. Когато е близо до вкъщи, към нея се доближават двама явно пияни младежи, които й подхвърлят цинични предложения. Изплашена и силно разтреперана, тя все пак успява да се прибере невредима у дома си. Разплакана и с продължаващ тремор особено на ръцете, ляга да спи при майка си, но цяла нощ не заспива. На сутринта се поуспокоила, но треморът на ръцете не преминавал. Разтревожена, майката я завела на

преглед при семейния лекар, който препоръчал консултация с психиатър. Така болната попада при мен.

При прегледа и последващите редица психотерапевтични срещи се разкриха множество интересни психотравмени моменти. При тези срещи пациентката показа много добра интелигантност и способност да анализира преживяванията си.

Оказа се, че майката – с властен характер – винаги е била прекалено строг възпитател. Склонна към суеверие и мистицизъм, тя членувала в някаква секта и често водела дъщеря си на нейните сбирки, като Роза, подчертано внушаема, скоро възприела част от проповядваните идеи.

По различни поводи майката непрекъснато внушавала на дъщеря си, че е виновна. Особено строги били нейните предупреждения „да не се пипа отдолу", тъй като това било не само вредно, но и много грешно. Подтикната от приятелки обаче, Роза била свикнала да онанира още от десетата си година, при което проличавала голяма сексуална възбудимост. Онанирала често и това я зареждало с вина, че върши грях, но също и със страх от разболяване.

Освен това в последната година нейна приятелка я склонила да правят „женски секс", като се галят и целуват по половите органи, на което тя се съгласила и към което се пристрастила.

При тези любовни срещи удоволствието от секса и оргазма по особен начин се съчетавало с едно задоволство от заслуженото самонаказание чрез поемания риск за болест. Към това се прибавяла религиозната вина. На моменти обаче в тази сложна гама от преживявания се промъквало „гузното" удоволствие от задоволяването на непреодолимото сексуално влечение напук на себе си и напук на забраната на майката.

Към тези данни заслужават отбелязване още следните преживявания на Роза във връзка с партньорката ѝ за женски секс. Обикновено последната била активна и ѝ се обаждала за среща веднъж в седмицата. Поканата ѝ я радвала, дори сексуално я възбуждала. Тя си представяла хубавото лице на партньорката, разголеното ѝ тяло, предусещала дори аромата на потната ѝ кожа. Следвала срещата със сексуално задоволяване, след което се получавало нещо особено. Лицето на приятелката ѝ вече не ѝ се струвало миловидно и красиво, а като че ли загрубявало, потната ѝ кожа почти я отблъсквала. Прибирала се в къщи угнетена, отново споходена от виновностни и хипохондрични мисли и като че ли не същата, а друга Роза.

Вече покойната баба на пациентката по майка в края на живота си боледувала от паркинсонизъм със силно треперене на ръцете. Роза понякога изказвала опасения да не получи по наследство същото заболяване, тъй като ѝ били казали, че унаследяването на болестите става през поколение.

Краткият анализ на този случай би могъл да се сведе до следното: Основен болестотворен момент тук е инстинктивният (респ. нагонният) конфликт. Той е между СС на сексуалните контакти от една страна, и ССте на агресията и на бягството и страха от друга, като тонусът на последните две ССи е допълнително подсилван чрез внушаемостта на Роза, стимулирана словесно от сектантско-религиозните формулировки на майката. Така:

- автоагресивният гняв и страхът, от една страна, и
- изначало мощният сексуален нагон от друга, създават непоносимо за пациентката вътрешно напрежение. За него допринася също
- периодично пригласящият на нагонния конфликт хетеро- и автонегативизъм, с потребност Роза да действа напук на майка си и на себе си. Към тези моменти, не на последно място, се прибавя внушаемостта, която обостря инстинктивния конфликт. Всички тези сложни взаимодействия на елементите на вродената предпрограма се направляват от
- словото, т.е. от семантичната субсистема като добавка на цялостната поведенческа програма на личността.

Системно комплектуващата елементите на неврозата внушаемост, насочвана от словото, привнася от обкръжението в съзнанието на Роза също идеята за възможно унаследяване на Паркинсоновия синдром през поколение.

При съответната структура на личността, непоносимото вътрешно напрежение се излива в картината на хистеричния тремор чрез въздействието на психотравмата от преследването от двамата пияни младежи.

Несъмнен интерес представляват самонаблюденията на пациентката на собственото състояние и на преживяванията си преди и след хомосексуалните любовни срещи. Докато преди срещата, при завладяващата я сексуална възбуда, тя става хипертимна и вижда партньорката си и срещата като нещо привлекателно и желано, то след срещата тя е хиподепресивна и завладяна от виновностни и хипохондрични мисли. Така нейното самонаблюдение набелязва една „мека" психогенна биполярна смяна на личността, детерминирана от нагонния конфликт.

Този момент от самонаблюдението на Роза дава възможност да се разбере значението на реципрочната организация на инстинктите и на тяхния конфликт в генезата на психогенните раздвоявания на личността.

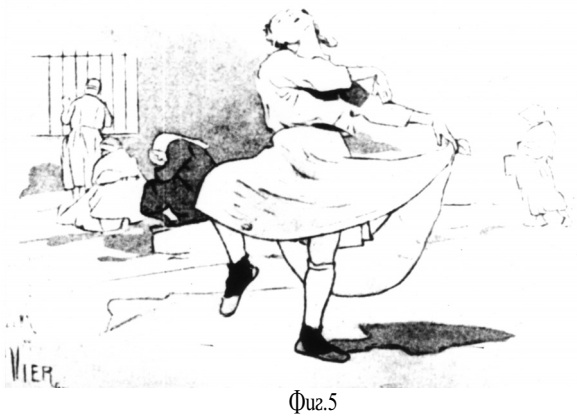
След шестмесечна психотерапия, чрез системен анализ и преструктуриране на основни нагласи на личността (или личностова ортопедия по Кречмер) на пациентката и нейната майка, в случая бе постигнат добър терапевтичен резултат.

ПРОМЕНИ В ТВОРЧЕСТВОТО НА ХУДОЖНИЦИ, ПРЕЖИВЕЛИ МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ С ХЕМИПЛЕГИЯ И АФАЗИЯ

Две от работите на Заимов са посветени на посочения проблем (1969; 1970). Насочването на вниманието му в тази насока става, след като той гледа филм за големия български художник Златю Бояджиев, в който ясно личи значителна разлика в творчеството му преди и след прекаран мозъчен инсулт с дясна хемиплегия и сензо-моторна афазия.

Изучаването на литературата показва, че немалко автори са проучвали проблема. Оказва се, че в книжнината са описани редица художници с доминантност на дясната ръка, преживяли дясностранна парализа с афазия. При остатъчна парализа или пареза на дясната ръка тези художници са се научавали да рисуват с лявата. При съчетание с моторна афазия – подобрена в различна степен – творчеството се е възстановявало много добре. При съчетание с тежка сензорна афазия подобно възвръщане на творческите възможности е било невъзможно. При леки остатъци на сензорната афазия възстановяване на художественото творчество все пак е било възможно, като семантичният дефицит е наслагал обаче на моменти свой отпечатък върху творбите.

Проучвайки литературата по този проблем, Заимов установява, че особено цитирани са работите на Бонвичини (1926), посветени на работилия във Франция художник-илюстратор от испански произход Даниел Урабиета (Daniel Urrabieta), с псевдоним Виерж (Vierge). След прекаран десен инсулт с моторна афазия той се научава да рисува много добре с лявата ръка. Проучвайки творбите му Бонвичини обозначава факта, че преди инсулта Виерж, като десняк, е ориентирал лицевите профили и плана на действие на рисунките си наляво, а след инсулта – надясно. За доказателство той посочва творби на художника (фиг. 5).



Фиг.5

Запознал се с тези данни от литературата, Заимов описва и анализира – с консултативната помощ на народния художник Цанко Лавренов и на заслужилия художник Здравко Александров – двама художници: Златю Бояджиев и Емилия Драгоева.

Народният художник Златю Бояджиев (1903-1976) е роден в село Брезово, северо-източно от Пловдив. След академично образование, той работи около две десетилетия с голям творчески устрем и създава в класически стил, но с индивидуална и национална специфика, голям брой творби, получили единодушно признание у нас и в чужбина (фиг. 6).

На върха на творческата си дейност, през 1951 г. той полу-



Фиг.6

чава мозъчен инсулт с дясностранна хемиплегия и моторна и сензорна афазия. Следва продължително лечение и рехабилитация, като за около две години постепенно състоянието се подобрява значително: парализата минава в средностепенна пареза, афатичните смущения се подобряват, но и сензорната и моторната им компонента остават все пак ясно изразени.

Три месеца след инсулта Златю Бояджиев прави първи опити да рисува с лявата ръка. Още при първия опит той постига съществен успех при рисуването на портрет на майка си. Това дава мощен тласък на тези му опити и той започва да упражнява непрекъснато тази ръка, като постепенно прехвърля художествената си техника върху нея.

Следва ново трескаво творчество с портретни (фиг. 7 и 8) и



Фиг.7 и 8

други творби. Това творчество обаче показва редица особености. Колоритът на творбите е значително по-светъл. Често те са пренаселени от хора и животни, което им предава особена жизненост. Нерядко се надлъгват отклонения от класическите живописни правила, напр. с нарушение на перспективата, дори обратна перспектива, вкус към симетрия и др. Някои от творбите наподобяват сънновидения. Всичко това доближава творчеството на художника до картините на примитивистите.

В разговор с проф. Заимов, Цанко Лавренов казва, че много често Златю Бояджиев в новите си творби прави каквото си иска, но каквото и да направи, излиза красиво.

При анализа на настъпилите промени в творчеството на Златю Бояджиев след инсулта, Заимов изтъква, че те са съчетан израз на няколко момента:

Те са детерминирани от остатъчните елементи на сензорната афазия, които, деформирайки семантичните отношения на мисленето, блокират част от естетичните норми, усвоени в академичното образование. Това дава възможност творбите да се доближат до творчеството на примитивистите.

Към този момент се прибавят обаче мощни въздействия от развитието на модерната живопис по времето, когато Златю Бояджиев твори – т.е. на модернизма в живописта от средата на 20-ти век, който дори по-дръзко пренебрегва класическите норми в изкуството.

Проучвайки творчеството на Златю Бояджиев преди и след заболяването, Заимов прави проверка на тезата на Бонвичини, като анализира 86 негови портретни творби за посоката на профила наляво или надясно. Оказва се, че при българския художник не се установява статистично значима разлика в това отношение (Таблицата – а).

Подготвяйки случая за публикация, Заимов решава, че за целите на една достоверна статистична обработка би било полезно да се знае, какво е съотношението на ляво- и дясноориентираните портретни профили в портретите, рисувани от група здрави художници. Оказва се, че това може лесно да се разбере, ако в даден ден се преброят по този показател всички налични портрети в Националната галерия в София и това е направено на 10 юни 1967 г. (Таблицата – г).

Междувременно при една специализация във Франция през 1966 г. Заимов установява, че в Музея на Малкия дворец в Париж се съхраняват 102 биста със скици на Виерж. Посещавайки музея, той се свързва с научния сътрудник в него Франсоа Перо (Francois Perot), който приема любезно да вземе участие в изследването, проучва с помощта на Мари-Кристин Рьоно (Marie-Christine Regnault) скиците и представя на останалите автори намерените данни. Оказва се обаче, че голяма част от съхраняваните в музея листове със скици на Виерж не са датирани. Освен това на някои от листовете има само начални недовършени наброзки за фигури. Накрая все пак Франсоа Перо изпраща в София данни за 12 завършени скици, чието разпределение ще бъде посочено по-долу.

Обобщавайки всички данни, Заимов и сътрудниците му публикуват случая на Златю Бояджиев във Франция през 1969 г.

Наскоро след тази публикация Заимов научава, че художничката Емилия Драгоева (1921-1987) е имала подобна съдба и проучва нейния случай с помощта на Здравко Александров.

Таблица 1

а/ Златю Бояджиев

Преди заболяване /15/	**След заболяване /71/**
Пълен профил на дясно 2	Пълен профил на дясно 10
Полу-профил на дясно 2	Полу-профил на дясно 17
Фас 2	Фас 24
Полу-профил на ляво 6	Полу-профил на ляво 10
Пълен профил на ляво 3	Пълен профил на ляво 10
x2=1,92 p>0,20	x2=1,04 p>0,20

б/ Емилия Драгоева

Преди заболяване /26/	**След заболяване /19/**
Пълен профил на дясно -	Пълен профил на дясно -
Полу-профил на дясно 12	Полу-профил на дясно 6
Фас 1	Фас 6
Полу-профил на ляво 12	Полу-профил на ляво 6
Пълен профил на ляво 1	Пълен профил на ляво 1
x2=0,04 p>0,20	x2=0,08 p>0,20

в/ Даниел Урабиета /Виерж/

- портрети

Преди заболяване /3/	**След заболяване /2/**
Пълен профил на дясно -	Пълен профил на дясно -
Полу-профил на дясно 1	Полу-профил на дясно 1
Фас -	Фас -
Полу-профил на ляво 1	Полу-профил на ляво 1
Пълен профил на ляво 1	Пълен профил на ляво -

- Композиции с изразена посока на действие

Преди заболяване	**След заболяване /7/**
няма	на дясно 2
	на ляво 5

г/ Портрети в Нац. Галерия /133/ - юни 1967 г.

Пълен профил на дясно 3
Полу-профил на дясно 34
Фас 52
Полу-профил на ляво 37
Пълен профил на ляво 7
x2=0,60 p>0,20

Тя е родена в Търговище. В ранното си детство при боледуване от скарлатина получила сърдечен порок. Завършва гимназия в Шумен и след това Художествената академия в София. След завършване на висшето си образование няколко години работи като гимназиален учител по рисуване, а след това става асистент в Художествената академия. Преди заболяването с

голямо психологично проникновение рисува множество портрети (фиг. 9) *и интересни пейзажи, както и графики.*



Фиг.9

При съществуващия сърдечен порок през 1963 г. Емилия Драгоева получава емболичен десностранен исхемичен мозъчен инсулт с доста тежка моторна афазия. Следва дълъг възстановителен период, в който художничката се подлага също на сърдечна операция.

За около две години състоянието ѝ е значително подобрено. Тя ходи доста стабилно с помощта на бастун. Афазията е превъзмогната до степен на по-бавен и провлачен говор със своеобразно заекване и с много редки и бързо коригирани парафазии.

Две и половина години след инсулта Емилия Драгоева прави първи опит да рисува с лявата си ръка. Обект на рисунката е млада жена, която тя решава да нарисува направо с маслени бои. Пристъпва към задачата с върховно напрежение, със силно трепереща лява ръка. Постепенно обаче работата потръгва и за седмица портретът е готов. Постигната е голяма прилика и напълно типичен за модела лицев израз. Всички са възхитени, но най-много самата художничка. По-късно тя казва, че денят на завършването на този портрет е най-щастливият в живота ѝ.

Следва период на усилено упражняване и на по-голяма сръчност на лявата ръка с множество нови портрети (фиг. 10 и 11*)*



Фиг.10 и 11

и пейзажи. Графики обаче липсват, тъй като, както художничката обяснява, линията с лявата ръка не е съвсем гладка.

И тук след инсулта предпочитани са пораждащите оптимизъм светли тонове.

Приключвайки проучванията на двамата художници, на 6 май 1970 г. Заимов изнася за тях доклад пред Софийския клон на Дружеството на невролозите и психиатрите, като в хола на аудиторията, където се изнася докладът, се подрежда изложба от творби на Емилия Драгоева.

В доклада се излагат обобщено посочените по-горе данни за творчеството на двамата художници преди и след инсулта, както и сравнителен статистически анализ, насочен към проблема за ляво-дясната ориентация на техните портретни творби. Този статистически анализ е синоптично представен на приложената таблица.

Както личи от таблицата, при Златю Бояджиев (а) и Емилия Драгоева (б) цифрите за портретните творби преди и след заболяването не показват т.н. от Бонвичини огледално рисуване, като разликите, изчислени с хи-квадрат са статистически незначими. По същия начин изчислена разликата ляво-дясно при портретите в Националната художествена галерия е статистически незначима (таблицата – г).

ези останали непечатани статистически разработки на Заимов тук се публикуват за първи път.

Твърде малките цифри при Виерж (таблицата – в) не се поддават на обработка с хи-квадрат критерия, но от тях все пак едва ли личи подобна закономерност. Така изследването на Заимов не подвърждава проучванията на Бонвичини.

Характеристиката на научното творчество на К. Заимов би било непълно, ако не се споменат неговите проучвания (съвместно със Светла Попова-Миркова и Йордан Стоименов) върху чуждоезичното обучение чрез оползотворяване на възможностите на пасивното внимание и неволевата памет, обощени в студия от 1977 г.

БИОГРАФИЧНИ ДАННИ.

Проф. Коста Александров Заимов е роден на 22 юли 1919 г. в град Габрово. Баща му Александър Христов Заимов (1878-1940) е с гимназиално образование, с каквото е и майка му Пенка Костова Симеонова-Заимова (1892-1958).

Около 1903 година бащата и двамата му братя създават индустриално предприятие за производство на камгарни прежди. До 1920 г. това предприятие работи добре, но след това среща големи финансови затруднения и бива продадено. Александър Заимов прекарва останалата част от живота си като служител в търговско предприятие. Майката е била със значителна езикова култура и от ранните им години насърчавала двамата си сина Христо и Коста в изучаване на чужди езици.

През 1920 година семейството се премества в София. Тук Коста Заимов завършва гимназия и Софийския медицински факултет (1943). След едногодишна участъкова служба в с. Плисков, Шуменско отбива двугодишна редовна военна служба. Участва в Отечествената война като лекар в неврохирургично отделение на специализирана военна болница.

След края на войната Коста Заимов постъпва като асистент в общата тогава Катедра по неврология и психиатрия на Софийския медицински факултет. Последователно специализира по неврология и психиатрия. След разделянето на катедрата остава в Катедрата по психиатрия, където без прекъсване работи до пенсионирането си през 1985 г. Преминава през всички академични степени от асистент до редовен професор и до ръководител на Катедрата по психиатрия.

Специализирал е в Москва и Париж.

Освен редовния лекционен курс по психиатрия за студенти по медицина, като извънреден професор към Катедрата по психология на Софийския университет, е чел редовни лекционни курсове за студенти по психология, педагогика и философия, по психопатология и по физиология на висшата нервна дейност.

Проф. Коста Заимов е публикувал 130 статии, от които 1(3 в международни списания на френски, руски, немски и английски език. Публикувал е осем монографии, от които една на немски език, и три учебника.

От 1980 до 1984 проф. Заимов е бил зам. председател по лечебната работа на Медицинската академия, а от 1982 до 1990 – председател на Съюза на научните медицински дружества в България.

Бил е член на редица наши и чужди редколегии и съвети. В момента е член на редакционния съвет на Бюлетина на Българската психиатрична асоциация, както и на канадското списание Sante Mentale au Quebec.

Задграничен член е на Медико-психологичното дружество на Франция.

Носител е на ордените „Кирил и Методий" II ст. и „Народна република България" III ст.

През 1980 г. проф. Заимов получава покана от Павловското общество на САЩ за 15-дневен престой в Щатите с изнасяне на два доклада пред годишната сбирка на Обществото в Орландо, Флорида. При това посещение той е награден с медал на името на основателя на Обществото, ученика на Павлов Horsley Gant, персонално инкрустиран за носителя с надпис:

На проф. д-р Коста Заимов като почетен знак за неотклонното търсене на истината (Presented to Prof. Dr. Kosta Zaimov in honor of the noble pursuit of truth).

Проф. К. Заимов е женен и има две деца. Всички са лекари. Съпругата му, д-р Светла Иванова-Заимова е детски психиатър. Синът му е уролог, дъщерята – дерматолог.

Съпругата се е отнасяла винаги с голямо внимание към него-

вото творчество и го е стимулирала и подпомагала, особено при проучването на развитието на детската реч при собствените им деца. Шегувайки се, Заимов казва: „Особено благодарен съм на съпругата си и на децата ми, че успяха да изтърпят научната ми работа".

НЕПОСРЕДСТВЕНИ ВПЕЧАТЛЕНИЯ НА АВТОРА ОТ ЛИЧНОСТТА И ТВОРЧЕСТВОТО НА ПРОФ. КОСТА ЗАИМОВ.

● Във всекидневната лечебна, преподавателска и свързаната с тях научно-изследователска дейност проф. Заимов неизменно се е откроявал с висока степен на отговорност, на прецизност, на непрекъснато усъвършенстване и разширяване на познанията си, на собствените виждания, отразявани във възходящата и по обем и по значимост своя научна дейност.

● В началото на петдесетте години на миналия век той дойде по свой почин в Пловдив. Пред младия тогава колектив на Нервно-психиатричната университетска клиника, невролозите и психиатрите от града, изнесе доклад върху учението на Джаксън. Той потърси по-широка аудитория, за да сподели и оригинални виждания, които, както пролича впоследствие, са му открили перспектива за системна бъдеща работа.

● На седящи визитации, на така наречените „клинични сряди", провеждани в Невропсихиатричния блок, в присъствието на психиатри, невролози и неврохирурзи от клиниките, специализиращи лекари и специалисти от София и провинцията, редовно участваше проф. Заимов. Неговите изказвания се отличаваха с висока компетентност – както по литературните данни, на които се позоваваше, така и от конкретния анализ на докладвания случай, сякаш винаги е имал готовност за това.

● През четирите десетилетия на професионални контакти, определено мога да твърдя, че изграждането на Заимов като изследовател на нервната система в здраве и при болестни процеси е вървяло неотстъпно по утвърдените академични принципи. И ако от неговото поколение, навлязло в университетските среди, израстването се покровителстваше от обществено-политическата и от административната йерархия позиция, то за Заимов единствените основания за признание бяха търпеливо трупаните от него системни научни постижения. Те определиха в края на кращата избирането му до високите постове: ръководител на Катедрата по психиатрия, заместник-председател по лечебната част на МА, и председател на Съюза на научните медицински дружества в България. Изборът му на тези върхови места бе безспорен – не можеше да се посочи по-достоен негов конкурент. От тези ръководни позиции ученият Заимов разкри и възможностите си на администратор, ръководител и общественик. Не ми е известно да е санкционирал някого, въпреки взискателността, която проявяваше. Изискванията към подчинените му биваха убедително обосновани. А личният му пример за принципност и отговорност морално задължаваха.

● Една от най-високите морални стойности за Заимов е трудът. На научно-изследователския труд той посвещава времето и силите си както изявените културни дейци от историята. И днес, на преклонна възраст той е труженик, от когото мнозина млади и здрави могат да се възхищават. Проблеми му създава нарушеното от няколко години зрение. То затруднява възприемането и реализацията на писмената реч, което той преодолява до голяма степен с работата си с компютър и помощта на опитна, ерудирана секретарка.

● Проф. Коста Заимов произхожда от видна габровска фамлия и носи в основните си черти от облика на добродетелите на габровци – всеотдайно трудолюбие, а професионалното – в култ! Не случайно тук е първата гимназия в страната ни преди Освобождението. През седемдесетте години на миналия век при първото ми посещение в Габрово бях впечатлен от множеството скулптурни творби, символизиращи стремежа за красота в притиснатия в дебрите на Балкана град, но и с извисяващите се високи сгради и фабрични комини. Добродетелите на габровци и природният източник на енергия – пълноводните и мощни сруи на Янтра са предпоставка за бурното развитие на занаятите и индустрията тук и назоваването на града като „Българският Манчестер". Великолепен паметник за възхода на материалната и духовна култура на този край, респ. на страната ни е комплексът „Етъра". Трудовите и човешки добродетели на Габровци са обвеяни от тяхната оптимистична, жизнерадостна философия. Тя е отразена в поговорки и вицове, прочути и далеч зад нашите граници, а Габрово придобил известност и като Център на хумора, сатирата, вицовете. Не мога да не повторя факта, че потомъкът на габровската духовност Коста Заимов написа едно от най-задълбочените проучвания върху „Вицът. Елементи за неговото теоритично осмисляне".

ОБОБЩЕНИЕ

Още с първите си стъпки на научно-изследователската си дейност Коста Заимов възприема учението на Джаксън и прави съществен принос като разширява и допълва неговата значимост: към вертикалната противонасоченост на функциите в НС, а дезинтеграцията ѝ означавана като дисолуция, той обосновава и хоризонтална противонасоченост, реципрочност на функциите в един и същи слой, в едно и също рвнище на нервните структури. Болестната дезинтеграция в хоризонталната противонасоченост на функциите Заимов определя като недисолутивна.

Към учението на Джаксън като подход, разработен и допълнен от Заимов, той включва рационално и ефективно и постиженията на изтъкнати изследователи като: Бел (1826г.), братята Вебер (1846г.), Шерингтон (1916г.), Павлов (1949;1951), Введенский (1952а;1952б), Ухтомский (1966), Рибо (1897;1920), Крепелин (1913), лингвистите Меринге и Майер (1895), Фройд (1925-1934), психолозите Джеймс (1890), МакДугал (1947), гениалните писатели от руската и западно-европейска литература, от българският фолклор (поговорки), писатели, изразявали психичните реакции у животните с висока научна и художествена достоверност и др.

Принос на Заимов е, че той гледа на дезинтеграцията на функциите на НС не като на хаотичен процес, а на процес със строги закономерности. Това разбиране е заложено като елемент от части в учението на Джаксън за послойния разпад на функциите. За Заимов обаче, особено ценен е приносът на Введнский, който за първи път посочва стройна фазовост на дезинтеграцията на функциите.

Съществена, характерна черта в творчеството на Заимов представлява неговия последователен стремеж да покаже вертикалната и хоризонтална вътрешна противоречивост на функциите на НС, при което разкрива дълбоки общи същностни черти на структурата и дейността на нейните функционални системи и на привидно несравними състояния като шизофренната мисловна разкъсаност, афазиите, агнозиите, реакциите на дълбоките несъзнавани слоеве на личността, промените в творчеството на художници, прекарали инсулт с афазия и десностранна хемиплегия и тн.

Учението на Джаксън е вградено в основите на класическата неврология, а името на неговия автор трайно ще присъства в историята на неврологията и в дисциплините, изучаващи функциите на НС. Неоспорима и значителна е заслугата на проф. Коста Заимов, който доразвива това учение, обогатява го и с виждането на крупни изследователи в детайлите на проучванията на самия Заимов. С всичко това проф. Коста Заимов постига значителни приноси в областта на неврофизиологията и патофизиологията на НС, на неврологията и психиатрията, на психологията, намерили признание и далеч зад границите на нашата страна.

ТРУДОВЕ НА ПРОФ. КОСТА ЗАИМОВ

Заимов Коста. Критични бележки върху учението на Джаксън. Неврология и психиатрия – Медицински летописи. 1949, 1, 2. 77-88.

Пак той. Значение на парабиотичните фазови състояния за разкъсаното и несъгласувано мислене при психозите. Съвременна медицина, 1953, 4, 1, 5-19.

Пак той. Върху фазовите явления в мозъчната кора. Патофизиологични проучвания при състояние след електрошоков пристъп, афазия, апракция и агнозия. Съвременна медицина, 1954, 5, 9, 54-61.

Пак той. Върху някои общи страни от патофизиологията на агнозиите, афазиите, апраксиите и разкъсаното мислене при шизофренията (ултрапарадоксална фаза при асоциирани дразнители и асоциирани ефекторни реакции). Кандидатска дисертация. София, 1959.

Пак той. Клиника и патофизиология на някои разстройства на паметта. София, изд. „Медицина и физкултура", 1963.

Пак той. Uber die Pathophysiologie der Agnosien, Aphasien, Apraxien und der Zerfahrenheit des Denkens bei der Schisophrenie. Jena, Fischer, 1965.

Пак той, Заимова С. Дневник за развието предимно на речта на децата ни Александър и Зорка до предучилищна възраст. Ръкопис, 1967.

Пак той, Kitov D., Kolev N. En collaboration avec Marie-Christine Regnault et Francois Perot. Aphasie ches un Peintre. Essai danalyse de certains elements de Loeuvre du peintre bulgare Z. B., avant et apres une hemiplegie aphasiqe. Quelques confrontations avec le cas Vierge. L'encephale. 1969, 48, 5, 377-417.

Пак той. Изобразително изкуство и мозъчен инсулт с афазия и хемиплегия. Доклад, изнесен на 6 май 1970 г. пред Софийския клон на Дружеството на невролозите, психиатрите и неврохирурзите.

Пак той, Rainov V. Dissolutive und nichtdissolutive Elemente in den phonetischen Strorungen von Aphasie-Kranken. Psychiatrie, Neurogie und

midizinische Psychologie. 1976, 28, 9, 553-558.
Пак той, Попова-Миркова С. Върху разновидностите на неволевата памет и възможностите за тяхното оползотворяване в педагогическата практика. Приложение към ръководството на Светла Попова-Миркова и Коста Заимов "Френски език чрез неволевата памет", София, изд. "Медицина и физкултура", 1977, 177-198.
Пак той. The Paraphasia as a principle of the pathological physiology of the nervous system and of the symptomatology of the nervous and mental diseases. Доклад пред Втория семинар по невропсихология на социалистическите страни. София, 5-9 октомври 1977 г. Отпечатан в сборника „Невропсихология – 77", ред. Л. Мавлов, издание на БАН – Централна лаборатория за изучаване на мозъка. София, 1978, 44-49.
Пак той. Антагонистичният (или противодействащ) синергизъм като принцип на функционалната организация на нервната система в норма и патология. Неврология, психиатрия и неврохирургия (София), 1978, 17, 4, 221-224.
Пак той. Върху механизма на възникване и структурата на грешките на разговорната реч (по данни на самонаблюдения). Неврология, психиатрия и неврохирургия (София), 1979, 18, 1, 3-12.
Пак той. Von der Paraphasie, durch das Versprechen, zu der Zerfahrenheit des Denkens bei der Schizophrenie. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie. Leipzig, 1979, 11, 3, 148-156.
Пак той. Афективни парааадаптивни реакции на личността. София, изд. "Медицина и физкултура", 1981, Второ издание 1988.
Пак той. Кодове на миналото в човешката психика. Поглед върху човешките реакции и отношения в съпоставка с някои реакции на животните. София, изд. „ДА", 1997.
Пак той. Вицът. Елементи за неговото теоритично осмисляне. София, изд. „ДА", 2000.
Пак той. Разходка из дебрите на секса и любовта. София, изд. „5 Плюс", 2003.
Пак той. Несъзнаваното. (под печат).

Цитирани други автори

Bell, John and Charles. The Anatomy and Physiology of the Human Body, sixth edition, in which the whole is more perfectly systematized and corrected by Charles Bell. Vol. 3. London, Longman and al. 1826.
Bonvicini G. Die Aphasie der Malers Vierge. Wien, med. Wochr. 1926, 76, 88-91.
Введенский Н. Е. О взаимых отношениях между психомоторными центрами (1897). В: И. М. Сеченов, И. П. Павлов, Н. Е. Введенский. Физиология нервной системы. Редактор К. Быков, книга первая. Москва, Государственное издательство медицинской литературы, 1952а, т. 3, част I, 181-188.
Пак той. Возбуждение, торможение и наркоз. Ibidem, 1952б, т. 2, 314-412.
Weber, Eduard et Ernst-Henri. Experiences qui prouvent que les nerfs vagues, stimules par l'appareil de rotation galvano-magnetique prevent retarder et meme arreter le movement du coeur. Archives Generales de Medecine. Journal Complementaire des Scienses Medicals, 4e serie, vol. supplementaire de L'annee, 1846, Paris, 1846, 12-13.
Jackson J. H. Selected Writings. Vol. I-2, editor J. Taylor, London, Hodder and Stoughton, 1931-1932.
James W. The Principles of Psychology (1890). Republished, Cambridge (Mass) and London (England), Harvard University Press, Vol. I-2, 1981.
Kleist K. Die gegenwartigen Stromungen in der Psychiatrie. Berlin und Leipzig, 1925.
Kleist K. Gehirnpathologie. Leipzig, 1934.
Krepelin Emil Psychiatrie. Achte Auflage, Leipzig 1913, Band III Teil II
MacDougall W. An Autline of Psychology. 11th edition. London, Methuen, 1947.
Meringer R. und Mayer K. Versprechen und Verlesen. Eine psychologisch-lingwistische Smudie. Stuttgart, Goschensche Verlagshandlung, 1895.
Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. Москва, Издательство АН СССР. 1949.
Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. Москва, Медгиз, 1951.
Ribot Th. La psychologie des sentiments, 2e edition, Paris, Alcan, 1897.
Ribot Th. Les maladies de la memoire. 26-eme ed., Paris, 1920.
Ухтомский А. А. Доминанта. Москва, изд. „Наука", 1966.
Freud Anna. Le moi et les mecanismes de defense. Paris, PUF, 1964.
Freud Zigmund. Gesammelte Schriften. Leipzig, Internationale Psychoanalytische Verlag, Bd I-12, 1925-1934.
Sherrington Ch. The Intergrative Action of the Nervous System. Fourth print, New Haven, Yale University Press, 1916.

Честито Рождество Христово

Щастлива Нова година

