ISSN 1311-8641

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

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

ТОМ 14 / БРОЙ 1
ФЕВРУАРИ, 2013

VOLUME 14 / NUMBER 1
FEBRUARY, 2013

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ И СЪДОВО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ
Н. Петрова, Ш. Мехрабиан, Л. Трайков 1

ОЦЕНКА НА ЦЕНТРАЛНАТА АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ – НОВА НАСОКА ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ РИСКА ОТ МОЗЪЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
П. Илиева, Е. Василева, М. Даскалов 5

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

КАЛОЗОТОМИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНА ЕПИЛЕПСИЯ
К. Минкин, П. Димова, К. Габровски, Е. Найденов, М. Пенков, В. Божинова, К. Романски, В. Бусарски, М. Маринов 9

СЪВРЕМЕННА ХИРУРГИЯ ЗА МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНА ЕПИЛЕПСИЯ В БЪЛГАРИЯ
К. Минкин, П. Димова, С. Начев, Е. Найденов, К. Габровски, Р. Танова, М. Пенков, В. Божинова, М. Маринов, К. Романски, В. Бусарски 14

НЕВРООФТАЛМОЛОГИЧНИ СИМПТОМИ И ИМУНОЛОГИЧНА НАХОДКА ПРИ БОЛНИ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС
В. Бориславова, С. Чернинкова, Ив. Търнев 19

ОПТИЧНО-КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА С ОСТЪР ОПТИЧЕН НЕВРИТ
З. Владимирова, С. Чернинкова 25

ПРИЛОЖЕНИЕ НА НЕРВЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР В ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОУВРЕДЕНИ ЗРИТЕЛНИ НЕРВИ НА ЗАЙЦИ
К. Узунов, Л. Харалanов, Е. Узунова, Е. Мермеклиева, В. Дамянов ... 31

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ОПИСАНИЕ НА ПЪРВИЯ СЛУЧАЙ НА БОЛЕСТ НА РОМРЕ В БЪЛГАРИЯ
И. Търнев, Т. Чамова, И. Синигерска, В. Гергелчева, М. Господинова, П. Ганова, Р. Стоилов, А. Тодорова, Т. Тодоров 36

ИНФОРМАЦИИ

XIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ
16 - 19 май 2013, Хотел Мелия Гранд Ермитаж, к.к. Златни пясъци 41

CONTENTS

REWIEWS

ISCHEMIC STROKE AND VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT
N. Petrova, S. Mehrabian, L. Traykov 1

ASSESSMENT OF CENTRAL ARTERIAL STIFFNESS – A NEW DIRECTION IN DETERMENING THE RISK OF CEREBROVASCULAR DISEASE
P. Ilieva, E. Vasileva, M. Daskalov 5

ORIGINAL PAPERS

CALLOSOTOMY IN PATIENTS WITH GENERALIZED DRUG-RESISTANT EPILEPSY
K. Minkin, P. Dimova, K. Gabrovsky, E. Naydenov, M. Penkov, V. Bojinova,K.Romansky, V. Bussarsky, M .Marinov 9

MODERN EPILEPSY SURGERY FOR DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN BULGARIA
K. Minkin, P. Dimova, S. Nachev, E .Naydenov, K. Gabrovsky, R. Tanova, M. Penkov, V. Bojinova, M. Marinov, K. Romansky, V .Bussarsky 14

NEURO-OPHTHALMOLOGICAL SYMPTOMS AND IMMUNOLOGICAL FINDING IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS
V. Borislavova, S. Cherninkova, I. Tournev 19

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITH ACUTE OPTIC NEURITIS
Z. Vladimirova, S. Cherninkova 25

APPLICATION OF NERVE GROWTH FACTOR IN EXPERIMENTAL DAMAGED OPTIC NERVES OF RABBITS
K. Uzunov, L. Haralanov, E. Uzunova, E. Mermeklieva, V. Damyanov 31

CASE REPORT

DESCRIPTION OF THE FIRST CASE OF POMPE DISEASE IN BULGARIA
I. Turnev, T. Chamova, I. Sinigerska, V. Gergelcheva, M. Gospodinova, P. Ganova, R. Stoilov, A. Todorova, T. Todorov 36

INFORMATION

XIII NATIONAL NEUROLOGY CONGRESS
16-19 May, Melia Grand Ermitag Hotel Golden sands 41

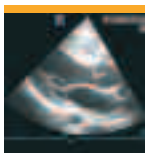
БОЛЕСТ НА ФАБРИ



Мозък
(инсулт в
млада възраст)



Корнея
вертикулата[1]



Левокамерна
хипертрофия[2]



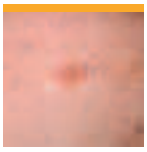
Анхидроза



Прогресираща бъбречна
недостатъчност



Акропарестезия/болка



Ангиокератом[3]



Акропарестезия/
болка

СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- Пареща болка в крайниците
- Ангиокератом
- Съдов инцидент в млада възраст
- Фамилна обремененост за бъбречни заболявания

ДИАГНОЗА

- Изследване в суха капка кръв на ензимна активност

Тест за ензимна активност
може да реши диагнозата.

Поръчай тест, спаси живот!

Повече информация относно
достъпния ензимен тест
на тел.: 02/970 5381

Референции:
1) Prof. Dr. I. Lanzl (2005),
2) PD Dr. J. Strotmann (2005),
3) Dr. M. Möhrenschlager (2005)

BG.GZ.FAB.13.03.1

genzyme
A SANOFI COMPANY

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Алексиев А.	София
Балдаранов Д.	София
Божинова В.	София
Василева Е.	София
Василева Т.	Пловдив
Велчева И.	София
Георгиев Д.	София
Герасимов Б.	София
Гозманов Г.	Пловдив
Григорова О.	София
Даскалов М.	София
Делева Н.	Варна
Захариев З.	Пловдив
Капреля н А.	Варна
Колев О.	София
Колев П.	София
Манчев И.	Ст. Загора
Масларов Д.	София
Миланова М.	София
Петров И.	София
Петрова Ю.	София
Райчев И.	София
Райчева М.	София
Стайков И.	София
Стаменов Б.	Плевен
Стаменова П.	София
Титянова Е.	София
Трайков Л.	София
Търнев И.	София
Хараланов Л.	София
Чалъкова Н.	Пловдив
Чернинкова С.	София
Шотеков П.	София

EDITORS

Alexiev A.	Sofia
Baldaranov D.	Sofia
Bojinoba V.	Sofia
Vassileva E.	Sofia
Vassileva T.	Plovdiv
Velcheva I.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B.	Sofia
Gozmanov G.	Plovdiv
Grigorova O.	Sofia
Daskalov M.	Sofia
Deleva N.	Varna
Zahariev Z.	Plovdiv
Kaprelian A.	Varna
Kolev O.	Sofia
Kolev P.	Sofia
Manchev I.	St. Zagora
Maslarov D.	Sofia
Milanova M.	Sofia
Petrov I.	Sofia
Petrova U.	Sofia
Raychev I.	Sofia
Raycheva M.	Sofia
Staikov I.	Sofia
Stamenov B.	Pleven
Stamenova P.	Sofia
Titianova E.	Sofia
Traykov L.	Sofia
Tarnev I.	Sofia
Haralanov L.	Sofia
Chalakova N.	Plovdiv
Charninkova S.	Sofia
Shotekov P.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

SECRETARY:
D. Bogdanova

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Българското дружество по неврология и се издава 3 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. 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 трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер - А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

● Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.

● Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.

● Оригинални статии – до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).

● Кратки научни съобщения и клинични случаи до 4 страници и книгопис (до 10 източника).

● Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.

● Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми.

● Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места.

● Резюмето е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.

● Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

● Книгописът трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след - тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

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

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

● Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

Изпращайте материалите на адрес:
Главен редактор на Българска Неврология
Чл. кор. проф. д-р Иван Миланов
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" № 1, IV км
София 1113
http://www.neurologiabg.com

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It is published 3 times per year. It publishes reviews, original articles, short communications and case reports, and letters to the editor in neurology and related areas. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

● Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

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

● Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

● Original papers – up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

● Short communications and case reports up to 4 pages and up to 10 references.

● Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

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

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:

● 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. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.

● An abstract in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.

● The tables should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.

● The illustrations (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

● Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

● 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) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

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

● 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. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

Please send the materials to the following address:
Editor-in-chief of Bulgarian Neurology
Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.
Corresponding member of the Bulgarian Academy of Sciences
University Hospital "St. Naum"
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
http://www.neurologiabg.com

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

Етични принципи на Българска Неврология

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

Дизайн на научната работа и Етика

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

Авторство

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

Конфликт на интереси и представяне

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

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

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

Основни грешки при публикуване

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

Рецензиране

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

Ethical principles of Bulgarian Neurology

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

See also ***Instructions for authors***.

Study Design and Ethics

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

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

Authorship

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

Disclosure and conflicts of interest

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

Fundamental errors in published works

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

Peer Review

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

рецензентите, избирани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Редакторски решения

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

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

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

Рекламиране

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

Реагиране при евентуално нарушение

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

articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Editorial Decisions

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

Originality, Prior Publication, and Media Relations

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

Advertising

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

Responses to possible misconduct

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

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ И СЪДОВО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ
Н. Петрова, Ш. Мехрабиан, Л. Трайков.....1

ОЦЕНКА НА ЦЕНТРАЛНАТА АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ – НОВА НАСОКА ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ РИСКА ОТ МОЗЪЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
П. Илиева, Е. Василева, М. Даскалов.....5

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

КАЛОЗОТОМИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНА ЕПИЛЕПСИЯ
К. Минкин, П. Димова, К. Габровски, Е. Найденов, М. Пенков, В. Божинова, К. Романски, В. Бусарски, М. Маринов.....9

СЪВРЕМЕННА ХИРУРГИЯ ЗА МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНА ЕПИЛЕПСИЯ В БЪЛГАРИЯ
К. Минкин, П. Димова, С. Начев, Е. Найденов, К. Габровски, Р. Танова, М. Пенков, В. Божинова, М. Маринов, К. Романски, В. Бусарски.....14

НЕВРООФТАЛМОЛОГИЧНИ СИМПТОМИ И ИМУНОЛОГИЧНА НАХОДКА ПРИ БОЛНИ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС
В. Борославова, С. Чернинкова, Ив. Търнев.....19

ОПТИЧНО-КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА С ОСТЪР ОПТИЧЕН НЕВРИТ
З. Владимирова, С. Чернинкова.....25

ПРИЛОЖЕНИЕ НА НЕРВЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР В ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОУВРЕДЕНИ ЗРИТЕЛНИ НЕРВИ НА ЗАЙЦИ
К. Узунов, Л. Харалanов, Е. Узунова, Е. Мермеклиева, В. Дамянов.....31

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ОПИСАНИЕ НА ПЪРВИЯ СЛУЧАЙ НА БОЛЕСТ НА ПОМПЕ В БЪЛГАРИЯ
И. Търнев, Т. Чамова, И. Синигерска, В. Гергелчева, М. Господинова, П. Ганова, Р. Стоилов, А. Тодорова, Т. Тодоров.....36

ИНФОРМАЦИИ

XIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ
16 - 19 май 2013, Хотел Мелия Гранд Ермитаж, к.к. Златни пясъци.....41

CONTENTS

REWIEWS

ISCHEMIC STROKE AND VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT
N. Petrova, S. Mehrabian, L. Traykov.....1

ASSESSMENT OF CENTRAL ARTERIAL STIFFNESS – A NEW DIRECTION IN DETERMENING THE RISK OF CEREBROVASCULAR DISEASE
P. Ilieva, E. Vasileva, M. Daskalov.....5

ORIGINAL PAPERS

CALLOSOTOMY IN PATIENTS WITH GENERALIZED DRUG-RESISTANT EPILEPSY
K. Minkin, P. Dimova, K. Gabrovsky, E. Naydenov, M. Penkov, V. Bojinova,K.Romansky, V. Bussarsky, M .Marinov.....9

MODERN EPILEPSY SURGERY FOR DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN BULGARIA
K. Minkin, P. Dimova, S. Nachev, E .Naydenov, K. Gabrovsky, R. Tanova, M. Penkov, V. Bojinova, M. Marinov, K. Romansky, V .Bussarsky.....14

NEURO-OPHTHALMOLOGICAL SYMPTOMS AND IMMUNOLOGICAL FINDING IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS
V. Borislavova, S. Cherninkova, I. Tournev.....19

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITH ACUTE OPTIC NEURITIS
Z. Vladimirova, S. Cherninkova.....25

APPLICATION OF NERVE GROWTH FACTOR IN EXPERIMENTAL DAMAGED OPTIC NERVES OF RABBITS
K. Uzunov, L. Haralanov, E. Uzunova, E. Mermeklieva, V. Damyanov.....31

CASE REPORT

DESCRIPTION OF THE FIRST CASE OF POMPE DISEASE IN BULGARIA
I. Turnev, T. Chamova, I. Sinigerska, V. Gergelcheva, M. Gospodinova, P. Ganova, R. Stoilov, A. Todorova, T. Todorov.....36

INFORMATION

XIII NATIONAL NEUROLOGY CONGRESS
16-19 May, Melia Grand Ermitag Hotel Golden sands.....41

Обзор
ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ И СЪДОВО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ

Н. Петрова[1], Ш. Мехрабиан[2], Л. Трайков[2]

[1] Отделение по съдова неврология, МБАЛ "Русе" АД, Русе
[2] Клиника по Неврология, МБАЛ "Александровска", Медицински Университет, София

SUMMARY

ISCHEMIC STROKE AND VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT

N. Petrova[1], S. Mehrabian[2], L. Traykov[2]

[1] Inpatient Ward of Vascular Neurology, MHAT Ruse, Bulgaria
[2] Department of Neurology, "Alexandrovska" Hospital, Medical University, Sofia, Bulgaria

Ischemic stroke is a very important medical and social problem in Bulgaria. It is known that cognitive impairment is very common, but underestmated as an important consequence of stroke. Timely diagnosis of vascular cognitive impairment in patients after ischemic stroke with detailed neuropsychological assessments together with the identification and treatment of risk factors for cerebrovascular diseases will allow for effective treatment and reduce the incidence of cognitive decline and severe disability in these patients.

KEY WORDS: Ischemic stroke, vascular cognitive impairment, risk factors, neuropsychological assessments

РЕЗЮМЕ

Исхемичният мозъчен инсулт представлява изключително важен медицински и социален проблем за България. Известно е, че когнитивните нарушения се срещат твърде често, но са недооценявани като значима последица от инсулта. Своевременното диагностициране на съдовото когнитивно нарушение при пациенти, преживели исхемичен инсулт с изработени протоколи от невропсихологични тестове, в съчетание с установяване и третиране на изменяемите рискови фактори за мозъчно-съдови заболявания, ще позволи провеждането на ефективно лечение и намаляване честотата на проявения дементен синдром и тежката инвалидизация при тези болни.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: исхемичен инсулт, съдово когнитивно нарушение, рискови фактори, невропсихологични тестове.

Инсултът е един от най-значимите световни здравни проблеми сред възрастното население (33). Той се превърна в голямо предизвикателства за световната здравна политика и медицината, като броят на страдащите от инсулт в Европа се очаква да нарасне с около 30% за периода 2010-2025 год. Днес в индустриализирания свят инсултът е втората по честота причина за смърт и най-честата за инвалидизиране сред възрастното население (33).

При голяма част от пациентите преживели инсулт е нарушена тяхната активност като проява на остатъчни функционални, когнитивни и психични промени, които са от съществено значение за социалните, професионални и семейни взаимоотношения (31). Едно от най-сериозните усложнения, което води до ограничаване на ежедневните дейности на пациента е съдовата деменция (СД) (38). Деменцията е синдром, който се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значим, за да наруши ежедневните дейности на болните (6). До 64% от лицата, преживели инсулт, имат когнитивни нарушения в различна степен, а при 1/3 от тях се развива деменция (24, 28, 35).

Увеличаващото се възрастно население, намалената постинсултна смъртност в резултат на интензивното лечение и здравни грижи, ще доведе неминуемо до увеличен брой пациенти със СД, с нейните социални прояви и значима тежест за обществото в бъдеще (31).

ЕВОЛЮЦИЯ НА ТЕРМИНОЛОГИЯТА

Концепцията за "деменция" се появява в началото на 16 век, когато за първи път Pratensis споменава за връзката на инсулта с деменция в "De cerebri morbis – 1549". По-късно Willis описва най-важните типове деменция, включващи стареенето и съдовите заболявания и пръв провежда клинични изследвания на пациенти със СД. В началото на 19-ти век Cooke описва "интелектуален дефицит между болни с апоплексия".

През последните години бурно се развива терминологията за характеризиране на когнитивните синдроми, асоциирани със съдови рискови фактори и техните прояви. Приблизително преди 30 години се е използвал терминът „мултиинфарктна деменция" при пациенти, които развиват деменция след прекарани множествени инсулти или след единичен съдов инцидент. След това се появява терминът „съдова деменция", който обединява деменция със съдови лезии с различна патогенеза, както и единични или множествени инсулти.

Мозъчносъдовата болест може също да предизвиква леко когнитивно нарушение (ЛКН) със засягане на множествени когнитивни функции. Някои автори предлагат понятието съдово ЛКН. Това състояние е „съдов" еквивалент на леко когнитивно нарушение (ЛКН) при пациенти в предемнетния стадии на болестта на Алцхаймер (БА).

Впоследствие се появява терминът „съдово когнитивно нарушение" (СКН), който обхваща всички когнитивни нарушения, асоциирани с мозъчно-съдова болест (МСБ). Най-тежката форма на СКН е СД (21).

Съдовото когнитивно нарушение бе предложено за разграничаване на СД още в предементния стадий (3) с оглед възможностите за повлияване на рисковите фактори и терапевтично поведение. Всъщност СКН е широкообхватен термин, включващ пациенти с когнитивни нарушения свързани с артериална хипертония, захарен диабет, атеросклероза, ТИА, мултиплени корови-подкорови инфаркти, "тихи" (silent) инфаркти, стратегически инфаркти, болест на малките съдове с лезии в бялото мозъчно вещество и лакуни (27).

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Специално за България МСБ представлява изключително важен медицински и социален проблем поради високата заболеваемост, болестност и смъртност. Тя предизвиква тежка инвалидност, включително изразен когнитивен дефицит и СД; като показва "подмладяване" – 8-12% от всички инсулти настъпват при лица между 15 и 45 години и е голям консуматор на обществени ресурси. Всяка година у нас 26 000 души получават мозъчен инсулт, като при около 85% от тях се касае за исхемичен инсулт. При 14% от преживелите мозъчен инсулт е настъпила тежка инвалидност, включително значителен процент СД. Първото, и засега единствено проучване на болестността от деменции у нас е проведено през 2006-2007 год. от И. Димитров (1). Авторът счита, че у нас има около 100 хиляди болни, страдащи от различни форми на деменция, като допуска по-висока болестност и заболеваемост сред населението на страната от СД, за сметка на БА и други деменции. Липсата на точни данни за епидемиологични показатели като болестност и заболеваемост за тази социално значима група заболявания, налагат провеждането на задълбочени проучвания и обуславят засиления научен интерес към тях през последните години (1).

От особено значение е честотата на когнитивни нарушения и деменция при мозъчните инсулти и те са значително по-често от обичайно очакваните (39), а мозъчно-съдовите заболявания (МСЗ) са втората най-честа причина за деменция (32, 41).

До този момент обаче, в България няма изследване относно честотата на постинсултните когнитивни нарушения и съответно съдова деменция, развиващи се след преживян исхемичен мозъчен инсулт. Посочените статистически данни за МСЗ в страната, както и тези от проведените проучвания показват изключителната социална значимост на постинсултните когнитивни нарушения и СД.

Явно е, че когнитивните нарушения се срещат твърде често, но са недооценявани като значима последица от инсулта. В обширното клинично проучване Helsinki Stroke Agenig study (39, 47) три месеца след исхемичен инсулт когнитивни нарушения в един домейн са установени при 62%, в два домейна при 35% от пациентите на възраст между 55-85 години. Засегнатите области включват нарушения на краткосрочна памет 31%, дългосрочна памет 23%, конструктивни и зрително-пространствени функции 37%, екзекутивни функции 25% (36, 52). **Проучванията показват, че риска от развитие на деменция се увеличава два пъти при преживян инсулт.**

Честотата на СД след прекаран инсулт варира от 12 до 32% в рамките на три месеца до една година след инсулта (7, 13, 25, 29, 30, 31, 44, 47, 48, 53). В проучването Helsinki Stroke Agenig study, честотата е 25% три месеца след началото на инсулта, като тя нараства с увеличаване на възрастта: 19% сред пациентите на възраст между 55 и 64 години, и 32% при тези на възраст от 75 до 85 год. (39, 52). Установява се, че СД след прекаран инсулт е значително по-висока при по-продължителен период на проследяване: от 10% след първата година до 32% след 5 години (31). Все пак честотата на деменцията, свързана с исхемичен инсулт, е все още недостатъчно известна. В клинично изследване Tatemichi et al. установяват у 16% от пациентите с инсулт и възраст над 60 год. дементни прояви (46, 48). При проследяване след три месеца от началото на инцидента на същата група пациенти, деменция се открива в 26%.

РИСКОВИ ФАКТОРИ

Тези данни подчертават значимостта за изясняване на рисковите фактори, свързани с развитието на СД след прекаран инсулт, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторична профилактика на съдовите заболявания и когнитивните нарушения, предизвикани от тях (1). Въпреки многобройните изследвания няма консенсус за възможните рискови фактори, освен възрастта и нивото на образование, които са от значение за развитието на СД след прекаран инсулт (10, 11, 22, 34, 37). Предразполагащи фактори са по-високата възраст, ниско ниво на образование, предшестващи инвалидизация и зависимост от грижите на околните, когнитивни нарушения (31). Възможните рискови фактори за изява на СД след прекаран инсулт са артериалната хипертония, захарен диабет, предсърдно мъждене и други сърдечни аритмии, миокарден инфаркт, конгестивна сърдечна недостатъчност, епилептични гърчове и сепсис в хода на инсулта (31, 34). Следователно определянето и контролирането на тези рискови фактори може да намали честотата на настъпване на СД след прекаран инсулт (45).

Невроизобразяващите данни за тихи мозъчни инсулти, промените на бялото вещество, генерализираната корова атрофия, както и атрофия на медиалната част на темпоралния лоб са асоциирани с повишен риск от развитие на СД след прекаран инсулт (21).

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ

Съдовите рискови фактори могат да бъдат повлияни, като така се цели да се осъществи превенция относно развитието и степента на тежест при изява на СКН. Въпреки значителния напредък в тази област все още липсват задоволителни диагностични критерии за това състояние. Обичайно прилаганите скали за оценка тежестта на инсулта не оценяват когницията. Използваните критерии пък за диагностика на когнитивните нарушения, предизвикани от МСЗ, са фокусирани върху крайната, най-тежка степен – деменцията; обаче само около половината от пациентите със СКН впоследствие развиват деменция. При това голяма част от тази група не е подходяща за включване в клинични проучвания, използващи тези критерии, тъй като е в съвсем ранните етапи на заболяването (16, 17, 18). Друг проблем е, че приетата дефиниция за деменция изисква да има нарушение на паметта като основна характеристика. Тя е подходяща при диагностиката на пациенти с БА, но не отчита нарушенията в екзекутивните функции, които са типични при когнитивните нарушения със съдова генеза (23). Няма ясно съгласувани стандарти за идентифициране и оценяване на лицата с когнитивни нарушения, в частност в ранните им стадии, които са свързани със съдови фактори или със СКН (24). Прогрес в способността за диагностициране на СКН и СД беше постигнат благодарение на международно работно съвещание, организирано от **The National Institute for Neurological Disorders and Stroke и на Association Internationale pour la Recherche et l`Enseignement en Neurosciences (NINDS/AIREN)** – (10, 42). През 2006 год. отново от **The National Institute for Neurological Disorders and Stroke и от Canadian Stroke Network (CSN)** бяха предложени стандарти за оценяване и изследване на СКН, базирани на клинична изява, епидемиология, невропсихологични тестове, невро-изобразителни техники, експериментални модели, биомаркери, генетични фактори.

Работната група по невро-психология препоръчва 3 различни протокола: с продължителност около 60 минути, 30 минути и 5 минути в зависимост от целта и лицата, провеждащи тестовете (20, 24, 36).

За диагностицирането на СД след прекаран инсулт е необходимо да има съчетание на МСЗ и когнитивни нарушения, проявени чрез наличие на едно или повече от следните условия: начало на деменцията до три месеца след появата на клинично разпознат инсулт; внезапно влошаване на когнитивните функции или стъпалообразното, флуктуиращо прогресиране на когнитивния дефицит. Задължително е наличието на огнищни неврологични белези и/или други неврологични симптоми (екстрапирамидни симптоми, псевдобулбарен синдром, нарушение в походката, промяна в настроението, емоционална лабилност) – (6, 42). В подкрепа на диагнозата е и съответната находка от конвенционалното невроизобразяващо изследване (КАТ или МРТ), включващи множествени обширни мозъчни инфаркти, единичен мозъчен инфаркт със стратегическа локализация, множествени лакуни в базалните ганглии или бялото мозъчно вещество, изразени лезии на перивентрикулярното мозъчно вещество или комбинация от всичките (6, 24, 42).

КЛИНИЧНО-ПАТОЛОГИЧНИ КОРЕЛАЦИИ

Мозъчните морфологични увреждания, свързани с изявата на СД след прекаран инсулт, включват комбинации от отличителните характеристики на инфаркта – обем, локализация, наличие на лезии в бялото мозъчно вещество – степен и области на разпространение; както и наличие на корова атрофия (31, 40). Значимите критични локализации включват доминантната хемисфера и лезии, засягащи префронтално-субкортикалния кръг, а също така и лезии, водещи до екзекутивни дисфункции (49).

За разлика от БА и други невродегенеративни заболявания не съществуват патоанатомични критерии за потвърждаване на клиничната диагноза СКН (21).

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ НАРУШЕНИЯ

Когнитивните функции при пациентите, преживели исхемичен инсулт, се оценяват с различни невропсихологични тестове и методики. Те предоставят възможността за получаване на цифрова оценка на изследваните чрез тях когнитивни функции. Сложността в диагностицирането на началните когнитивни нарушения и изявения дементен синдром, необходимостта установяването му да се провежда от висококвалифицирани специалисти, значително затруднява провеждането му извън специализирани звена. За това през последните години в резултат на търсения и обобщения, бяха разработени кратки скринингови скали и тестове, които да подпомагат откриването на ранните когнитивни нарушения и да могат да се прилагат масово (2). Скрининговите тестове се използват най-вече при лица със субективни оплаквания от нарушения на паметта или други когнитивни функции; а също така при проучвания, целящи да идентифицират сравнително рано съществуващи когнитивни нарушения, когато е възможно лечението да бъде ефективно, а също така да се осъществи превенция на рисковите фактори (1). Едни от най-често използваните са: Mini Mental State Examination (MMSE) – за оценка на общия когнитивен дефицит (12, 19); Isaacs Set Test (IST) – отчитащ категориалната вербална флуидност (26); Trail Making Test – A (TMT-A) и Trail Making Test – B (TMT-B) - за изследване на екзекутивните функции; Boston Naming Test - оценка на речта; Figures copying - изследване на конструктивния праксис; Instrumental Activities of Daily Living (4-IADL) – оценяване на ежедневните инструментални дейности, свързани със способността за водене на независим живот (8, 9, 14). С оглед съчетаване на предимствата им те могат да се комбинират в батерия в зависимост от целите на изследването. Въпреки че някои от скалите имат високи чувствителност и специфичност, те не трябва да се използват самостоятелно за поставяне на диагноза, а само за насочване за комплексно невропсихологично, клинично, лабораторно и невро-изобразително изследване (1, 2, 3, 15).

Невропсихологичните нарушения както и останалата симптоматика при СД могат да бъдат групирани в два големи морфологични синдрома: картината на множествените инфаркти с корова и подкорова локализация и картината на подкоровите лезии, при която се съчетават лакунарни инфаркти и левкоарайоза (4).

Когнитивният дефицит при СКН е доминиран от нарушения в системите на вниманието (предимно разпределеното внимание) и екзекутивните функции (изработване на стратегии, взимане на решение, инхибиране на неадекватните за случая, разсейващи решения, както и оценката на обратната връзка за качеството и последователността на извършените операции). Болните със СКН имат значимо нарушение в свободното припомняне, значително по-добро улеснено припомняне и почти нормално разпознаване. Отклоненията в невропсихологичните тестове, които имат най-голямо значение за клиничната диференциална диагноза между начална СД и БА, са профила на нарушението в епизодичната памет и вида и тежестта на персеверациите (5, 49, 50).

В заключение, когнитивните нарушения при МСБ и в частност тези, развили се след преживян исхемичен инсулт, подлежат на лечение в определени случаи, като са възможни и превантивни медикаментозни въздействия. Оценяването на когнитивните функции при тези пациенти с изработени протоколи от невропсихологични тестове и последващо проследяване, съчетано със своевременно установяване и успешно третиране на изменяемите рискови фактори за МСЗ, ще допринесе за диагностициране на началните и сравнително леки СКН, при които е възможно да се провежда ефективно лечение (3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Димитров И. Деменции и леки когнитивни нарушения. Невроепидемиологични и диагностични аспекти. Варна 2010
2. Димитров И., Делева Н., Трайков Л. Скринингови невропсихологични тестове за когнитивни нарушения и деменция. Българска Неврология 2007, том 7, брой 2: 74-76.
3. Трайков Л., Бодик С., Болер Ф., Смаг А. Невропсихологични проучвания при съдови когнитивни нарушения. Българска Неврология 2005, том 5: 303-306.
4. Трайков Л. (2005). Маркери за ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Автореферат на Дисертация за придобиване на степен "Доктор на медицинските науки" Медицинска Университет, София.
5. Трайков Л., Бодик С., Риго А-С., Болер Ф., Смаг А. Нарушения в епизодичната памет и екзекутивните функции разграничават начална съдова деменция от болест на Алцхаймер. Мозъчносъдови заболявания. 2001, 9, (1), 18-21.
6. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на Болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. София 2007
7. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E et al. Post-stroke dementia clinical features and risk factors. Stroke, 2000, 31:14941501

8. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. J Am Geriatr Soc 1992; 40(11):1129-1134.
9. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Rouch I, Dartigues JF. Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia? J Am Geriatr Soc 1999; 47(4):456-462.
10. Bowler JV, Hachinski V. Progress in the genetics of cerebrovascular disease: Inherited subcortical arteriopathies. Stroke, 1994, 25:1696-1698
11. Breteler MMB, Bots ML, Ott A et al., Risk factors for vascular disease and dementia. Haemostasis, 1998, 28:167-173
12. Busse A, Sonntag A, Bischkopf J, Matschinger H, Angermeyer MC. Adaptation of dementia screening for vision-impaired older persons: administration of the Mini-Mental State Examination (MMSE). J Clin Epidemiol 2002; 55(9):909-915.
13. Censori B, Manara O, Agostinis C et al., Dementia after first stroke. Stroke, 1996, 27:1205-1210
14. Cromwell DA, Eagar K, Poulos RG. The performance of instrumental activities of daily living scale in screening for cognitive impairment in elderly community residents. J Clin Epidemiol 2003; 56(2):131-137.
15. Dalla Barba G, Traykov L, Baudic S. Neuropsychological Examination In Dementia. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, editors. Handbook of Clinical Neurology, 3rd edition. Amsterdam: Elsevier, 2006.
16. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, Seshadri S, DeCarli C, Wolf PA. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. Stroke. 2004;35:404–409.
17. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transm Suppl. 2000;59:23-30.
18. Feldman H, Levy AR, Hsiung GY, Peters KR, Donald A, Black SE, Bouchard RW, Gauthier SG, Guzman DA, Hogan DB, Kertesz A, Rockwood K. A Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias (ACCORD): Study methods and baseline results. Neuroepidemiology. 2003;22:265–274.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975, 12: 189-198
20. Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, Paul RH, DiCarlo M, Moser DJ, Cohen RA, Ott BR. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment–no dementia: Comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19:745–757
21. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011 Sep;42(9):2672-713. Epub 2011 Jul 21.
22. Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke. Stroke, 1997, 28:459-463.
23. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. Dementia 1994, May-Aug; 5(3-4):130-132
24. Hachinski V, Iadecola C, Petersen R, Breteler M, Nyenhuis DL, Black S, Powers W, DeCarli Ch, Merino J, Kalaria R, Vinters H, Holtzman D, Rosenberg G, Wallin A, Dichgans M, Marler J, Leblanc G. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. Stroke 2006, 37:2220-2241
25. Henon H, Pasquier F, Duricu I et al. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors and outcome. Stroke, 1997, 28:2429-2436
26. Isaacs B, Akhtar AJ. The set test: a rapid test of mental function in old people. Age Ageing 1972; 1(4):222-226.
27. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 1999; 13: S115–23
28. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2005;62:1556 –1560.
29. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM et al. Dementia after ischemic stroke. A population based study in Rochester Minnesota (1960-1984). Neurology, 1996, 9:154-159
30. Kooten F, Koudstaal PJ. Epidemiology of post stroke dementia. Haemostasis, 1998, 28:124-133
31. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. Lancet Neurol 2005; 4: 752–9
32. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurology 2000; 54: S4–S9.
33. Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Memin A e ark. Poststroke dementia in the elderly. Drugs Aging, 2005, 22:483-493
34. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Risk factors for incident dementia after stroke. Role of hypoxic and ischemic disorders. Stroke 1996; 27: 1283–9.
35. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, Ives D, Dekosky ST, Kuller LH. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. J Am Geriatr Soc. 2005;53:1101–1107.
36. Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, Smith CA, Gencheva E, Freels S, DeToledo-Morrell L. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment-no dementia (vascular CIND). Clin Neuropsychol. 2004;18:41– 49.
37. Ott A, Breteler MMB, Van Harskamp F et al. The incidence and risk of dementia: The Rotterdam study. Am J Epidemiol, 1998a, 147:574-580
38. Pohjasvaara T, Erkinjutti T, Ylikoski MA et al. Clinical determinants of poststroke dementia. Stroke, 1998, 29:75-81.
39. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia Three Months After Stroke Baseline Frequency and Effect of Different Definitions of Dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) Cohort, Stroke. 1997;28:785-792
40. Pohjasvaara T, MaËntylaË R, Salonen O, et al. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions and atrophy relate to posstroke dementia. Arch Neurol 2000; 57: 1295–300.
41. Rockwood K, Wenzel C, Hachinski V, Hogan DB, Mac-Knight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Neurology 2000; 54:447–51.
42. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. Neurology. 1993; 43:250 –260.t
43. Segura B., Jurado M.A. Vascular Dementia: risk factors, diagnosis and treatment. Editor Sarah R. Jacobsen. Nova Science Publishers, Inc. New York, 2011. Chapter I; 4.
44. Skoog I. Risk factors for dementia after stroke. Fifth Annual Advances in stroke symposium. Proceedings Highlights. 2000, Bermuda, 27-28.
45. Tamam B, Tasdemir N, Tamam Y. The Prevalence of Dementia Three Months after Stroke and its Risk Factors. Turkish Journal of Psychiatry, 2008, 19(1)
46. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, Hewitt JR, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort: prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. Stroke. 1990; 21:858-866.
47. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Sano M, Mayeux R, Andrews H. Prevalence of dementia after stroke depends on diagnostic criteria. Neurology. 1992;42:413
48. Tatemichi TK, Desmond Dw, Mayeux R et al., Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospi-

talised cohort. Neurology, 1992, 42:1185-1193.
49. Traykov L, Baudic S, Raoux N, Latour F, Rieu D, Smagghe A, Rigaud AS. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. J Neurol Sci, 229-230, 75-9.
50. Traykov L, Baudic S, Thibaudet MC, Rigaud AS, Smagghe A, Boller F. (2002). Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 14, 5, 26-32.
51. Vataja R, Pohjasvaara T, MaËntylaË R, et al. MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischemic stroke. Eur J Neurol 2003; 10: 625–631.
52. Wahlund L-O, Erkinjuntti T, Gauthier S. Vascular Cognitive Impairment in Clinical Practice. Cambridge University Press. 2009
53. Zhou DH, Wang JY, Li J et al., Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke: the Chongqing stroke study. J Neurol, 2004, 251:421-427.

Адрес за кореспонденция:
д-р Нели Петрова
МБАЛ "Русе" АД, Отделение по съдова неврология,
ул. "Независимост" 2, Русе 7002
тел.: 0888 793 906
e-mail: npetrova27@yahoo.com

Обзор

ОЦЕНКА НА ЦЕНТРАЛНАТА АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ – НОВА НАСОКА ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ РИСКА ОТ МОЗЪЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

П. Илиева, Е. Василева, М. Даскалов

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ",
Катедра по нервни болести, МУ - София

SUMMARY

ASSESSMENT OF CENTRAL ARTERIAL STIFFNESS – A NEW DIRECTION IN DETERMENING THE RISK OF CEREBROVASCULAR DISEASE

P. Ilieva, E. Vasileva, M. Daskalov

Clinic of neurology, University Hospital "Queen Joanna – ISUL", Medical University of Sofia

In modern medicine most important place in the management of cerebrovascular diseases (CVD) take both early detection, proper diagnosis, proper treatment and optimal rehabilitation procedures as well as prevention and prophylaxis. Great expectations are given to the evaluation of arterial stiffness, in particular that of the aorta and its measurement by noninvasive method for reporting carotid-femoral pulse wave velocity (carotid-femoral pulse wave velocity-cfPWV), which is associated with normal vascular aging. The principle of operation can be easily explained by known biophysical models, and its accessibility allows this method a routine use in the study of vascular pathology. However, there are very few studies that provide reliable evidence for its use in risk assessment for CVDs.

KEY WORDS: cfPWV, arterial stiffness, arterial distensibility, pulse wave, risk factor, arterial wall, atherosclerosis, cerebrovascular disease

РЕЗЮМЕ

В съвременната медицина основно значение в поведението спрямо МСБ заемат както ранното откриване, правилното диагностициране, адекватното лечение и оптималните рахабилитационни процедури, така и превенцията и профилактиката. Големи надежди се отдават на оценката на артериалната ригидност, в частност мази на аортата и нейното измерване чрез неинвазивен метод за отчитане каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна (carotid-femoral pulse wave velocity- cfPWV), което е свързано с нормалното съдово стареене на индивидите. Принципът на действие лесно може да бъде обяснен с познати биофизични модели, а лесното му приложение допринася за възможността рутинно да се използва в изследването на съдовата патология. Изключително малко обаче са проучванията, които дават надеждни доказателства за използването му при оценка на риска за МСБ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: cfPWV, артериална ригидност, съдова резистентност, пулсова вълна, рисков фактор, съдова стена, атеросклероза, мозъчно съдови заболявания

УВОД

Мозъчно съдовата болест (МСБ), като съвкупност от нарушения в хемодинамиката на мозъчните структури, в зависимост от тежестта си, може да протече както асимптомно, така и да доведе до инвалидизиращ исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) и смърт. В съвременната медицина, основно значение имат както ранното откриване и адекватното лечение, така и профилактиката на МСБ.

Освен познатите методи за диагностициране на високорискови пациенти, големи надежди се отдават на оценката на артериалната ригидност, в частност мази на аортата и нейното измерване чрез сравнително новия неинвазивен метод за отчитане на каротидно феморалната скорост на пулсовата вълна (carotid-femoral pulse wave velocity- cfPWV). Повишаването на аортната съдова резистентност рефлектира основно в повишаване на систолното артериално налягане, увеличаване на общия стрес върху артериалната стена, което допълнително спомага усложненията в сърдечно съдовия статус. Всички тези морфологични и физиологични промени могат да бъдат оценени неинвазивно (1) в медицинската практика с оглед определяне на риска от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Измерването на cfPWV е директен метод за оценка на централната (аортна) ригидност, който е с основна клинична доказателственост и значение, тъй като аортата и нейните големи клонове са първи при поема-

нето на пулсовата вълна от лявото предсърдие.

За да бъде всеобщо приложима методиката са въведени референтни стойности, които я стандартизират, като е отчетено влиянието на основните рискови фактори за МСБ. P. Boutouyrie et al. (11) Установяват референтните граници за cfPWV с помощта на голямо проучване, в което са поставени следните цели: 1) да установят нормални стойности на cfPWV в популация без кардиоваскуларен риск; 2) да поставят референтни граници на cfPWV в популация с рискови фактори в съответствие с възрастта и стойностите на кръвното налягане. Събрани са данни от 16867 субекта от 13 европейски държави, при които са проведени измервания на cfPWV, както и изследване на кръвни и биохимични параметри. При 11092 е отчетена липса на съдови заболявания и рискови фактори, поради което те са включени в референтната група Субектите са категоризирани по възраст и по стойности на артериалното налягане (оптимално-<120/80; нормално 120/80=/> и <130/85; високо нормално =/>130/85 и <140/90, като над тези стойности се градират като 1,2 или 3 стадий АХ). Като резултат са определени стойностите на cfPWV в нормалната популация, разделена на декади (<30; 30-39 ... 70=/>), а освен това е отчетено и влиянието на повишеното артериално налягане. Това проучване доказва наличието на правопропорционална връзка между cfPWV и възрастта, както и между cfPWV и стойностите на артериалното налягане.

За оценка на артериалната ригидност още се използва и brachial-ancle PWV. Насочено съпоставяне между двата метода (cfPWV и baPWV) през 2009 г. показва, че и двата метода демонстрират подобни асоциации с рисковете за ССЗ и МСБ (21).

След въвеждането на метода през 1999г, стартират множество проучвания които доказват, че ригидността на стените на артериалните съдове се влияе самостоятелно освен от възрастта и артериалното налягане, така и от множество рискови фактори за МСБ. PWV расте с възрастта, като в млада възраст е по-голяма при мъжете в сравнение с жените, а с напредване на възрастта, стойностите за половете се изравняват (23).

Малко са проучванията, свързани с влиянието на повишената артериалната ригидност върху вероятността за развитие на МСБ. В повечето случаи тя се разглежда съвместно със ССЗ, за която съдовата ригидност е от основно значение.

PWV И РИСК ОТ ИМИ

Повишената артериална ригидност, води до по-ранно връщане на отразената пулсова вълна към сърцето по време на късната систола, което предизвиква повишаване на централното пулсово налягане, едновременно със систолното. Това води до увеличаване на налягането срещу лявата камера, като се повишава и кислородната консумация. Изразената артериална ригидност предизвиква левокамерна хипертрофия – основен рисков фактор за ИБС. Както е известно коронарната болест и сърдечните заболявания, за които повишената cfPWV играе водеща роля, са основни рискови фактори за ИМИ. (19)

Повишената артериална ригидност може да увеличи риска от ИМИ и по много други механизми, един от които е повишеното пулсово налягане. То оказва влияние върху ремоделирането на съдовата стена на мозъчни артерии, върху задебеляването на стената на каротидните артерии, върху стенозирането на интракраниалните съдове, както и върху образуването на атеросклеротични плаки. Доказано е, че мозъчните артерии имат различно съдово съпротивление. Увеличеният кръвоток и ниската съдова резистентност излагат на големи флуктуации в налягането малките съдове. Колкото по-висока е възрастта, толкова по изразени са флуктуациите.

Влиянието на централната артериалната ригидност като независим самостоятелен рисков фактор за ССЗ е многократно и статичестически доказвана посредством различни проучвания (6, 24). Установено е, че повишената аортна ригидност и централният аугментейшън индекс независимо и самостоятелно могат да предрекат възникването на кардиоваскуларни инциденти и ИМИ. (6) При изследване на пациенти на средна и по-голяма възраст е демонстрирана правопропорционалната зависимост между cfPWV и развитието на сърдечносъдови усложнения самостоятелно и извън останалите рискови фактори (АХ, пол, възраст, затлъстяване, тютюнопушене и др.) (22).

В The Rotterdam Study (5), се проследява връзката между артериалната ригидност и развитието на коронарна болест и ИМИ при здрави доброволци. В третата фаза на това проучване са включени 2835 пациента. По време на проследяването, 101 участника развиват коронарна болест (проследяване средно за 4,1 г), а 63 - ИМИ (проследяване средно за 3,2 г.). Рискът от развитие на ССЗ се увеличава с увеличаване стойностите на аортната PWV, като данните показват сигнификантна статистическа значимост. Това доказва, че увеличената PWV се явява като допълнителен фактор за развитието на ССЗ и МСЗ извън класическите рискови фактори при напълно здрави индивиди.

За отчитане на риска от мозъчен инфаркт, в северна Япония, областта Фукошима, е проведено изследване на cfPWV и другите, свързани с атеросклерозата рискови фактори. В болнични условия са проследени 92-ма човека с ИМИ, съпоставени с 92-ма, здрави пациенти, преминаващи профилактични прегледи. В своите основи, проучването има епидемиологичен характер. Резултатите недвусмислено показват, че по-висока скорост на пулсовата вълна, както самостоятелно, така и в съчетание с други фактори, може да доведе до покачване риска от ИМИ (25).

Sheng W. et al. (16) изследват значението на стойностите на два фактора - baPWV и brachial ancle (BA) индекса за развитие на ИМИ. След съпоставяне на пациенти - с ИМИ и здрави, се установява, че увеличената артериалната ригидност е най-чувствителният рисков фактор за развитие на ИМИ. Стига се до заключението, че измерването на артериалната ригидност и BA индекса могат да послужат като способ за оценка на риска от МИ и ИМИ.

Увеличаването на cfPWV допринася за развитието на сърдечно съдови инциденти и ИМИ при възрастни хоспитализирани пациенти с АХ, ЗД, терминална бъбречна недостатъчност (7).

Възприема се, че увеличаването на централната артериална ригидност (ЦАР) е рисков фактор за развитието на симптоматичен мозъчен инфаркт. Нови проучвания потвърждават наличието на правопропорционална зависимост между степента на ЦАР и наличието на асимптомни мозъчни исхемии, която определят като самостоятелен рисков фактор за лакунарни инфаркти. (8)

cfPWV- като маркер на артериалната ригидност се асоциира с по-висока смъртност от сърдечносъдови причини, по-често развитие на ССЗ и ИМИ в общата популация от възрастни здрави пациенти. Независимо от възрастта, пола, расата и систолното артериално наля-

гане, cfPWV, със стойности от 641 м/с за мъжете и 627м/с за жените покачва с два пъти риска от развитие на ССЗ, 2 до 3 пъти риска от ИМИ и с 50% риска от развитието на сърдечносъдови инцидент. cfPWV се интерпретира като маркер за" здравето" на съдовата система.(10)

PWV И ВИД ИМИ

Дали ИМИ е причинен в следствие предшестващо или подлежащо заболяване на малките съдове или големите магистрални артерии е от значение за клиничната изява и за правилната профилактика. В много случаи се касае за подлежаща микроваскулопатия (левкоарайоза, асимптомни лакунарни инфаркти, мозъчни микрокръвоизливи), без клинични прояви. Смята се, че повишената ригидност на аортата, създава риск за поява на ИМИ и чрез развитие на болест на малките съдове (10). Мозъчният паренхим в нормални условия се намира в хиперперфузия. Поради това, че съдовата резистентност и отразените пулсови вълни са ниски, пулсациите на налягането се разпространяват нормално в съдовото русло. Експозицията на по-високо пулсативно налягане, което се образува в каротидите и вертебралните артерии, в следствие повишената ригидност на аортата, би могло да доведе до мозъчна микроангиопатия и ИМИ. За да се отчете наличието на такава връзка, се провежда проучване сред 167 пациента с диагностицирана АХ, 85 от които са мъже, без налични рискови фактори, на средна възраст 51,8 +- 13.1, със средно артериално налягане 169+/-25/104+/-12 mm Hg. Провежда се измерване на cfPWV за оценка на аортната ригидност и МРТ за оценка наличието на левкоарайоза, лакунарни мозъчни инфаркти или микрокръвоизливи. Резултатите показват, че cfPWV е пряко свързана с развитието на такива лезии, а когато се добавят и останалите рискови фактори (възраст, пол, АХ и сърдечна честота), по-високата cfPWV се асоциира с повече лезии характерни за болест на малките съдове. Не е открита връзка между развитието на микрокръвоизливи и степента на аортна ригидност. Установява се, че покачването на аортната PWV се асоциира с левкоарайоза и асимптомни лакунарни инфаркти, независимо от другите рискови фактори. Това отговаря на хипотезата, че мозъчната микроваскулопатия е резултат от абнормен пулсов поток в мозъчната микроциркулация, резултат от повишената ригидност на аортната стена, което свързва болестта на малките съдове, с тази на големите съдове и с развитието на ИМИ.

Henskens L. et al демонстрират връзката на cfPWV с възрастта, мъжкия пол, дългогодишна АХ, по-високите серумни нива на креатинина, глюкозата и холестерола. Като цяло артериалната ригидност може да се отчита като съвкупна оценка от всички единици, измерващи структурните съдови нарушения на фона на съществуващи рискови фактори. Нейното понижение може да се приеме като основна насока за предпазване от болест на малките съдове. (10)

PWV И ИЗХОД ОТ ИМИ

Установена е връзка между степента на PWV и смъртността от сърдечно съдови и мозъчно съдови инциденти в нормалната популация (10). В проучването The Health, Aging and Body Composition (Health ABC study) участват 2488 пациента, при които в период от около 4,6 години, са отчетени 265 смъртни случая, като 341 са в следствие на сърдечносъдови, а 94 на ИМИ. Резултатите показват, че по-високата cfPWV се асоциира с по-висока смъртност вследствие на ССЗ или ИМИ, като резултатите са статистически значими за цялата изследвана популация.

В по-ново проучване (6) се търси връзката между cfPWV и аугментейшън индекса и степента на инвалидизация след ИМИ. Проследени са 99 пациента на средна възраст 63 г. като cfPWV е измерена на 10-ия ден след инсулта, а 90 дни след инцидента е оценена степента на функционално възстановяване. Авторите отчитат, че по-ниските стойности на cfPWV и на аугментейшън индекса, са свързани с по-добро възстановяване след ИМИ. Изходът от заболяването зависи и от обема на инфарцираната зона, възрастта, наличието на предхождащ ИМИ, на захарен диабет, от сърдечната честота. След включване на възрастта и наличието на предишен мозъчносъдов инцидент към проследяваните фактори, се установява, че cfPWV е независим предиктор за изхода от ИМИ за разлика от аугментейшън индекса.

S. Laurent et al. (20) търсят връзката между cfPWV и развитието на фатален ИМИ при хипертоници. 1750 пациента на средна възраст 51 г. се проследяват проспективно за 7,9 г. На всеки пациент при стартирането, се измерва централна артериална ригидност чрез метода на cfPWV. В рамките на проследяването са регистрирани 25 фатални инсулта и 35 фатални сърдечни инцидента. Установява се, че PWV сигнификантно корелира с честотата на фатални ИМИ в цялата проследена популация, като предсказващите възможности на методиката остават постоянни, след като се прибави информацията за наличието на класическите рискови фактори - възраст, холестерол, ЗД, средно артериално налягане и пулсово налягане. Това е първото проучване, намерило пряка връзка между артериалната ригидност и влиянието и върху МСЗ, като оценката от фатален инсулт е в прякопропорционална зависимост от степента на покачване на cfPWV.

PWV И АРТЕРИАЛНИ ОБСТУКЦИИ

Артериалната ригидност е в тясна връзка с процеса на атеросклероза. Ново проучване разглежда връзката между мозъчносъдовата атеросклероза и артериалната ригидност измерена чрез baPWV при пациенти с остър ИМИ. То има за цел да определи значението на атеросклерозата на екстракраниалните и интракраниалните мозъчни съдове. В проучването са включени 801 пациента с ИМИ, на които е била проведено измерване на baPWV и ангиографско изследване. Случаите са разделени в 3 групи: с данни за интракраниална атеросклероза; с данни за екстракраниална атеросклероза и с данни за екстра- и интракраниална атеросклероза. Регистрирането на по-високи стойности на baPWV се свързва с по-високата възраст, по-високото систолно артериално налягане, наличието на захарен диабет и по-нисък боди мас индекс (БМИ). По-високи стойности на baPWVсе отчитат при групата пациенти с интракраниална атеросклероза и при тези с комбинирана интра- и екстракраниална атеросклероза, но не и в групата пациенти, с изолирана екстракраниална атеросклероза. Налице е правопропорционална зависимост между степента на baPWV и броят на засегнатите интракраниални артерии. Авторите правят извод, че степента на артериалната ригидност е пряко свързана със степента на интракраниална съдова атеросклероза и между тях има патофизиологична зависимост. (9) При това отчитането на cfPWV и мониторирането на артериалното налягане може да отграничи хипертониците с риск от заболяване на големите интракраниални артерии от тези без подобен риск. (26)

PWV И СЪДОВА ДЕМЕНЦИЯ

Съществуват противоречиви наблюдения относно въпроса дали cfPWV е самостоятелен рисков фактор за поява на деменция или не (12, 17).

Съвременни проучвания демонстрират, че пациенти с начални когнитивни нарушения или вече с развита съдова деменция, имат повишена аортна ригидност и тази зависимост е право пропорционална в зависимост от когнитивния дефицит (18, 19). Допълнително е отчетено, че пациенти с по-висока начална скорост на пулсовата вълна развиват по-рано от контролите когнитивни нарушения, включващи вербалната и невербалната памет, вниманието, екзекутивните функции и езика.

Пулсовото налягане и скоростта на пулсовата вълна като маркери на артериалната ригидност, се асоциират с инсулти, деменция и понижени когнитивни функции. Shari R al (19) изследват връзките между пулсовото налягане и скоростта на пулсовата вълна и когнитивното функциониране на индивиди без деменция или преживени инсулти. Проследените 1750 пациенти демонстрират прогресивно намаляване на вербалната, невербалната, работещата памет и когнициятa при повишаване скоростта на пулсовата вълна с времето. Влошаването на когнициятa е по ясно изразена при пациенти с по-висока изходна cfPWV (19).

Mitchell GF et al. допускат, че неравномерното покачване ригидността на проксималната аорта води да микроваскуларна дисфункция в мозъка. При всички около 670 изследвани пациенти, повишените стойности на PWV се асоциират с по голям риск от асимптомни подкорови лакунарни инфаркти. По-високите стойности на PWV се свързват и с повече подкорови хиперинтенсни лезии на МРТ в бялото мозъчно вещество, както и с по-лоши резултати при тестовете за памет (13).

Друго проучване разглежда възможността PWV да е променена при съдова деменция; дали тя може да се прилага като диференциално диагностичен метод, който да отграничава съдовата деменция от болестта на Алцхаймер, както и дали има връзка между PWV и когнитивните функции. Резултатите показват, че средните стойности на PWV при пациенти със съдова деменция са по-високи от тези на контролите, както и от тези на болните от болест на Алцхаймер (PWV при болните с Алцхаймер е по-висока от контролите), което потвърждава, че артериалната ригидност е пряко свързана с когнитивните функции (15). Установено е, че при хора над 80-год. възраст (в лонгитудинално проследяване в рамките на 1 година), колкото по-изразена е ЦАР, толкова по-понижени са когнитивните функции. Това показва че оценката на PWV като неинвазивен и точен метод може да бъде използван за оценка на високо рискови за когнитивни нарушения възрастни (2). Друго проучване доказва, че повишената ЦАР е пряко свързана с развитието на перивентрикуларни хиперинтенсни лезии на мозъка, но не и на дълбоки лезии в бялото мозъчно вещество при възрастни. (14)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение може да се каже, че измерването на артериалната ригидност и централното пулсово налягане имат значение за установяване на наличие на кардиоваскуларен риск, особено при индивиди, при които не е установено съдово заболяване чрез другите методи на изследване.

Тъй като установените норми са всеобщо валидни, методиката лесно може да бъде прилагана като неинвазивен метод за оценка на кардиоваскуларния риск. Предстоят да бъдат проведени нови клинични проучвания, които да докажат необходимостта от приложението на cfPWV като конвенционален метод за оценка на риска при МСЗ.

ЛИТЕРАТУРА

(1). Спасова Н, Кинова Е, Сомлева Д, Гудев А - Ранно съдово стареене и неинвазивни методи за оценка на атеросклеротичния риск, Списания Българска кардиология, издание на "Дружеството на Кардиолозите в България" XV, 2010, № 2 (5-14)

(2). Benetos A, Watfa G, Hanon O, Salvi P, Fantin F, Toulza O, Manckoundia P, Agnoletti D, Labat C, Gautier S; Pulse Wave Velocity is Associated With 1-Year Cognitive Decline in the Elderly Older than 80 Years: the PARTAGE Study, JAMDA, 13, 2012, 3, 239-243

(3). Coutinho T, Turner ST, Kullo IJ. Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage. JACC Cardiovasc Imaging. 2011, 4(7), 754-61.

(4). Boutouyrie P, Vermeersch S.J. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values" The Reference Values for Arterial Stiffness' Colaboration. European Heart Journal Advance Access, 31, 2010, 19, 2338- 2350.

(5). Mattace-Raso USF, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, MD, Bos ML, MSc; Schalekamp A.D.H., Asmar R, Reneman RS, Hoeks A, Breteler M, Witteman J, Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke The Rotterdam Study

(6). Gasecki D, Rojek A, Kwarciany M, Kubach M, Boutouyrie P, Nyka W, Laurent S, Narkiewicz K. Aortic Stiffness Predicts Functional Outcome in Patients After Ischemic Stroke. Stroke; a Journal of Cerebral Circulation,43, 2012, 2,543-544

(7). Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15, 1014- 21.

(8). Hatanaka R, Obara T, Watabe D, Ishikawa T, Kondo T, Ishikura K, Aikawa T, Aono Y, Hara A, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Mano N, Ohkubo T, Izumi S, Imai Y. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study. Cerebrovasc Dis., 31, 2011,4,329-37.

(9). Kim J, Cha MJ, Lee DH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Kim YD, Heo JH. The association between cerebral atherosclerosis and arterial stiffness in acute ischemic stroke. Atherosclerosis. 219, 2011, 2,887-91.

(10).Sutton-Tyrrell K, Najjar S, Boudreau R, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick E, Havlik R, Lakatta E, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. Health ABC Study, Circulation, 28, 2005, 111(25), 3384-90.

(11).Henskens L, Kroon A, van Oostenbrugge R, Gronenschild E, Fuss-Lejeune M, Hofman P, Lodder J, de Leeuw P. Increased Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated With Silent Cerebral Small-Vessel Disease in Hypertensive Patients. Hypertension., 52(6), 2008, 1120-6.

(12).Poels M; van Oijen M, Mattace-Raso F, Hofman A, Koudstaal P, Witteman J, Breteler M. Arterial Stiffness, Cognitive Decline, and Risk of Dementia The Rotterdam Study Stroke. 2007, 38, 888-892

(13).Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility - Reykjavik Study Brain. 2011,134(Pt 11), 3398-407

(14).Ohmine T, Miwa Y, Yao H, Yuzuriha T, Takashima Y, Uchino A, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Maehara Y, Sasaguri T. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community- dwelling elderly subjects. Hypertens Res. 2008, 31(1), 75-81

(15).Rabkin SW, Jarvie G Blood Press. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive im-

pairment Blood Press. 20, 2011,5,274-83.
(16).Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. The study on the correlation of pulse wave velocity and ankle-brachial index to ischemic stroke in patients. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 28, 2011, 3, 559-62.
(17).Scuteri, Angeloa; Brancati, Anna Mariaa; Gianni, Waltera; Assisi, Antonioa; Volpe, Massimob, Original papers: Blood vessels Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study c Journal of Hypertension, 23, 2005, 6, 1211-1216
(18).Waldstein SR, Rice SC,Thayer JF, Najjar S, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity Are Related to Cognitive Decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging Hypertension 2008, 51, 99-104
(19).Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications- on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries European Heart Journal, 2006, 27, 2588–2605
(20).Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I; Laloux B, Boutouyrie P. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Strokein Essential Hypertension Stroke, 34, 2003,5,1203-6.
(21).Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, Tomiyama H, Yamashina A, Yasuda H, Sawayama T, Ozawa T (J Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness, Hypertens., 27, 2009,10, 2022-7.
(22).Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population, Circulation, 113, 2006, 5, 664-70.
(23).Tomiyama H, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement a survey of 12517 subjects, Atherosclerosis, 2003, 166, 303-9
(24).Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, Serio A, D'Aguanno G, Pinto A, Licata G. Arterial stiffness indexes in acute ischemic stroke: relationship with stroke subtype, Atherosclerosis, 211, 2010, 1, 187-94.
(25).Yokokawa H, Goto A, Watanabe K, Yasumura S. Evaluation of atherosclerosis-associated factors and pulse wave velocity for predicting cerebral infarction: a hospital-based, case-control study in Japan, Intern Med J., 37, 2007, 8, 583; author reply 583-5.
(26).Zhang J, Li Y, Wang Y, Niu W, Zhang Y, Gao P, Zhang L, Lin H, Chen K, Zhu D. Am J Arterial stiffness and asymptomatic intracranial large arterial stenosis and calcification in hypertensive chinese, Hypertens., 24, 2011, 3, 304-9.

КАЛОЗОТОМИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНА ЕПИЛЕПСИЯ

К. Минкин[1], П. Димова[2], К. Габровски[1], Е. Найденов[1], М. Пенков[2], В. Божинова[2], К. Романски[1], В. Бусарски[1], М. Маринов[1]

[1] Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", София
[2] Клиника по нервни болести за деца, МБАЛНП «Св.Наум», София
[3] "Компютърна и магнитно-резонансна томография", УМБАЛ "Св. Иван Рилски",София

CALLOSOTOMY IN PATIENTS WITH GENERALIZED DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Minkin K, Dimova P, Gabrovsky K, Naydenov E, Penkov M, Bojinova V, Romansky K, Bussarsky V, Marinov M

ABSTRACT

Introduction: Section of corpus callosum was introduced in 1939 as a palliative method of treatment of generalized epilepsies. This old method remains widely used until today. The aim of our study is to assess the indications and the results of this surgical procedure in patients with primary and secondary generalized drug resistant epilepsies.

Material and methods: Our study have included 10 patients with generalized drug-resistant epilepsy and callosotomy performed in the Department of neurosurgery of University Hospital "St. Ivan Rilski" between 2006 and 2012. This consecutive series consisted of 5 men and 5 women, ranging in age from 7 to 26 years (mean age 16 years, 7 children). We have prospectively collected data regarding type and frequency of seizures, etiology and epilepsy duration, neurological and neuropsychological examinations, number of tried antiepileptic drugs, volume of callosotomy. Postoperative follow-up have investigated seizure control, neurological and neuropsychological outcome.

Results: The type of epilepsy seizures was atonic (9 patients), tonic (8), tonico-clonic (5), complex partial (4) and myoclonic (2). All patients have suffered preoperative cognitive impairment (IQ<70). Generalized drug-resistant epilepsy was due to malformation of the cortical development (4 patients), large perinatal ischemic lesion (3), postinfectious gliosis (1) and probably genetic in 2 patients with normal MRI. We performed anterior subtotal callosotomy sparing splenium corporis callosi in the first 6 patients and total callosotomy in the next 4 patients. Seizure control achieved by callosotomy was very good in all 10 patients (main seizure type frequency decreased with more than 75%). The only one side effect was sensitive deconnection syndrome which didn't influenced the patient quality of life. There were no hemorrhagic, ischaemic or infectious postoperative complications. We have observed secondary gains as improving of the attention deficit hyperactivity disorder and/or learning skills in all 10 patients.

Conclusions: Callosotomy is a surgical method which could achieved satisfactory control of generalized drug-resistant seizures in cases of Lennox-Gastaut and West syndromes and multifocal epilepsies with secondary generalization. This neurosurgical intervention is a low-risk surgery and could improve additionally patient's cognition.

KEY WORDS: drug-resistant epilepsy, callosotomy, Lennox-Gastaut syndrome, malformation of the cortical development.

РЕЗЮМЕ

Въведение: Прекъсването на corpus callosum (калозотомия) е метод за лечение на фармакорезистентни епилепсии протичащи с генерализирани епилептични

пристъпи, който е въведен през 1939 г., но остава актуален и днес. Цел на това проучване е оценка на показанията и резултатите от прилагане на тази интервенция при пациенти с първично и вторично генерализирани епилепсии, които не се повлияват достатъчно от лечение с антиепилептични медикаменти.

Материал и методи: В проучването бяха включени 10 пациенти, при които беше извършена калозотомия в Клиниката по Неврохирургия на УМБАЛ „Свети Иван Рилски" през периода 2006-2012 година. Серията се състоеше от 5 мъже и 5 жени, които бяха на възраст от 7 до 26 години (средна възраст 16 години, 7 деца). За всеки от тези 10 пациенти бяха проучени честотата и вида на епилептичните пристъпи, етиологията и продължителността на епилепсията, неврологичното състояние на пациентите, броя опитани антиепилептични медикаменти и обема на осъществената калозотомия. Следоперативното проследяване включваше както оценка на контрола над пристъпите, така и оценка на неврологичното и невропсихологичното състояние.

Резултати: Пациентите страдаха от атонични пристъпи (9 пациенти), тонични (8), тонико-клонични (5), комплексни парциални (4) и миоклонични пристъпи (2). Всички пациенти бяха с предоперативно нарушени когнитивни функции (IQ<70). Причините за фармакорезистентната епилепсия бяха малформация на кортикалното развитие (4 пациенти), обширна перинатална исхемична увреда (3), слединфекциозна глиоза (1) или неизвестна, вероятно генетична причина при нормална магнитно-резонансна томография (2). При 6 пациенти беше осъществена предна субтотална резекция на corpus callosum, запазвайки splenium corporis callosi, а при 4 пациенти беше осъществена тотална калозотомия. Контролът на пристъпите, постигнат чрез калозотомия, беше много добър (намаляване честотата на най-честите генерализирани пристъпи с повече от 75%) при всеки от 10-те случая. Единственият траен нежелан страничен ефект беше сетивен деконекционен синдром, оценен от близките като несъществен за качеството на живот на пациента. Не бяха наблюдавани хеморагични, исхемични или инфекциозни оперативни усложнения. При 10-те пациенти бяха наблюдавани вторични ползи от интервенцията като намаляване на хиперактивността, увеличаване на вниманието и възможността за обучение.

Заключение: Калозотомията е хирургичен метод, който може да постигне контрол над генерализирани епилептични пристъпи при синдром на West, синдром на Lennox-Gastaut и мултифокални епилепсии с вторична генерализация, които не се повлияват от адекватно антиепилептично медикаментозно лечение. Тази интервенция е с нисък риск от усложнения и може допълнително да подобри невропсихологичното състояние на пациента.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: фармакорезистентна епилепсия, калозотомия, синдром на Lennox-Gastaut, кортикална дисплазия.

ВЪВЕДЕНИЕ

През 1939 г. Van Wagenen и Herren предлагат прерязването на corpus callosum (калозотомия) като метод за възпрепятстване на разпространението на епилептичните пристъпи от едната към другата хемисфера (19). Постепенно тази интервенция се утвърждава като метод на първи избор при пациенти с фармакорезистентни, първично- или вторично-генерализирани епилепсии, при които не е възможна резекция на епилептогенната зона поради нейната неясна локализация, мултифокалност или засягане на функционално важни зони. Въпреки появата на по-малко инвазивни интервенции като стимулацията на левия вагусов нерв и дълбоката мозъчна стимулация, калозотомията продължава да бъде методът с най-висок процент на контрол над генерализирани тонични и атонични пристъпи (18). По тази причина, калозотомията остава предпочитана хирургична интервенция в много водещи центрове за хирургия на епилепсията (4,18). Цел на настоящото проучване е оценка на показанията и резултатите от извършване на калозотомия при пациенти с фармакорезистентна епилепсия у нас.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването бяха включени 10 пациенти, при които с цел палиативно лечение на генерализирана фармакорезистентна епилепсия беше извършена калозотомия в Клиниката по Неврохирургия на УМБАЛ „Свети Иван Рилски" през периода 2006-2012 година. Показание за калозотомия беше наличието на силно инвалидизиращи генерализирани атонични, тонични или тонико-клонични пристъпи при липса на достъпна за резекция епилепто-

Табл. 1 Характеристики на пациентите с калозотомия с цел подобрение наконтрола над генерализирани пристъпи - диагноза, възраст при провеждане на корпус калзотомията (ККТ), начало на епилепсията, продължителност на епилепсията, брой опитани АЕМ, вид на епилептините пристъпи: атонични (аТ), тонични (Т), генерализирани тонико-клонични (ТК), комплексни парциални (КП), миоклонични (Мк).

Пациент	Диагноза	Възраст ККТ (год.)	Начало епилепсия	Продължителност	Брой опитани АЕМ	Епилептични пристъпи
1	постисхемична глиоза	12	4 г.	8	6	аТ, Т
2	постенцефалитна глиоза	7	3 г.	4	4	аТ, Т, ТК
3	постисхемична глиоза	22	8 мес.	22	3	аТ, Т, КП
4	битемпорална малформация на кортикалното развитие	15	4 мес.	15	3	Т, ТК, КП
5	синдром на двойната кора	14	3 г.	11	7	аТ, Т, КП
6	синдром на двойната кора	24	9 г.	15	3	аТ, Т, ТК, КП
7	перивентрикулна нодуларна хетеротопия	12	6 мес.	12	10	аТ, ТК, Т, Мк
8	криптогенна	17	6 мес.	17	8	аТ, Т
9	криптогенна	26	3 г.	23	7	аТ, ТК
10	хемимегаленцефалия за дясна хемисфера	9	4 мес.	9	8	аТ, Мк

генна зона. За всеки от тези 10 пациенти бяха проучени следните предоперативни данни: възраст на начало на епилепсията, възраст при извършване на оперативното лечение, честота и вид на предоперативните пристъпи, брой на предоперативно опитаните антиепилептични медикаменти, резултати от проведените видео-електроенцефалография (видео-ЕЕГ) и магнитно-резонансна томография (МРТ). Обемът на осъществената калозотомия беше обективно измерен при всички пациенти със следоперативна МРТ. Следоперативното проследяване включваше както постигнатия контрол над пристъпите по скалата на Oguni (14), така и динамиката в неврологичното и невропсихологично състояние на пациента.

За оценка на следоперативния контрол над пристъпите е приложена скалата на Oguni (14), тъй като тя дава възможност за класиране на постигнатия контрол според процентното намаление на различните типове инвалидизиращи епилептични пристъпи и е подходяща за пациенти, при които е приложен палиативен метод на лечение.

Клас A = пълен контрол над епилептичните пристъпи
Клас B = значително намаление на честотата и/или тежестта на пристъпите (намаление с повече от 75% на честотата на пристъпите или намаление на тежестта на атоничните пристъпи от такива с падане до изолирано клюмване на главата)
Клас C = умерено подобрение (50-75% намаление на честотата на пристъпите)
Клас D = без значимо подобрение (<50% намаление на честотата на пристъпите)
Клас E = влошаване (по-чести и/или по-тежки пристъпи през следоперативния

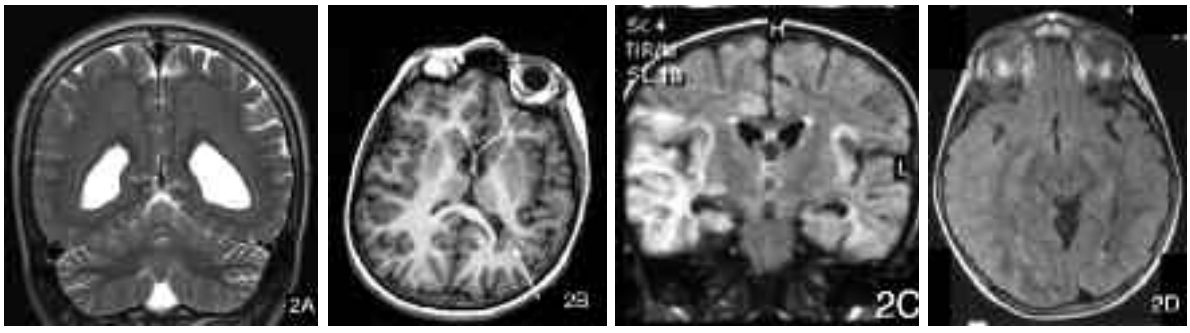
РЕЗУЛТАТИ

През периода януари 2006 - юни 2012 г. беше осъществена калозотомия при 10 пациенти (7 деца и 3 възрастни) на средната възраст 15,8 години (7-26 години). Предоперативните характеристики на тези пациенти са представени в табл. 1. Най-честият тип епилептични пристъпи в разглежданата серия бяха атоничните пристъпи (9 пациенти), следвани от тоничните пристъпи (8 пациенти) и генерализираните тонично - клонични пристъпи (5 пациенти). По-редки бяха комплексните парциални пристъпи (4 пациенти) и миоклоничните пристъпи (2 пациенти).

При всички пациенти беше проведена ЕЕГ и беше установена генерализирана пароксизмална активност (фиг. 1).



Фиг. 1. Видео-ЕЕГ при заспиване, демонстрираща епоха от 30 сек. при общ усреднен монтаж и чуствителност 10 μV/мм. Първите 5 секунди съответстват на края на лек тоничен пристъп (клинично: промяна в дишането и стягане на челюстта, корелиращо с мускулен артефакт в темпоралните отвеждания T1-T3-T5, съответно T2-T4-T6), с характерния тоничен патерн от остри вълни 11-14/сек., преминаващ в генерализирана пароксизмална активност от бавни комплекси с честота около 2/сек, с фронтален максимум и известно доминиране в ляво.



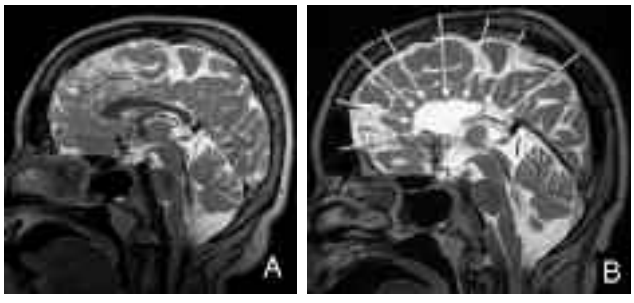
Фиг. 2. МР - образ при синдром на двойната кора (2A), перивентрикулна нодуларна хетеротопия (2B), двустранна постенцефалитна глиоза, предимно темпорално (2C) и хеми-хемимегаленцефалия ангажираща темпоропарието-оципиталната част на дясната хемисфера (2D).

Табл. 2. Резултати по отношение контрола над епилептичните пристъпи при различен тип калозотомия (4/5 калозотомия vs. тотална калозотомия)

Пациент	Диагноза	Обема на калозотомия	Епилептични пристъпи	Контрол над епилептичните пристъпи
1	постисхемична глиоза	2/3	aT T	B B
2	постенцефалитна глиоза	2/3	aT T TK	B B B
3	постисхисхемична глиоза	2/3	aT T КП	A B C
4	постисхемчна глиоза	2/3	T TK КП	B B B
5	синдром на „двойната кора”	4/5	aT T КП	A B B
6	синдром на „двойната кора”	4/5	aT T TK КП	A B B C
7	перивентрикулна нодуларна хееротопия	тотална	aT T TK Mk	A B B C
8	криптогенна	тотална	aT T	A A
9	криптогенна	тотална	aT TK	A A поява на прости парциални
10	хеми-хеми-мегаленцефалия (ХХМЕ)	тотална, след ХХМЕ деконекция	aT Mk	A A

МРТ установи малформация на кортикалното развитие при 5 пациенти (синдром на „двойната кора” при двама пациенти и по един пациент с перивентрикулна нодуларна хетеротопия, хеми-хемимегаленцефалия, двустранна темпорална кортикална дисплазия), глиозни промени при 3-ма пациенти (вероятно постисхемични при двама пациенти и постинфекциозни при един пациент) и нормална МРТ при двама пациенти. Примери за МР - образ на пациентите с генерализирана фармакорезистентна епилепсия и кортикални увреди са представени на фиг. 2.

Резултатите по отношение контрола над епилептичните пристъпи е представен в табл. 2. При 7 от 9 пациенти с атонични пристъпи, drop-attacks (астатичните пристъпи)спряха напълно след извършване на калозотомията (клас A по Oguni), а при двама пациенти пристъпите намаляха с 90% (клас B по Oguni).



Фиг. 3. Предоперативна (3A) и следоперативна (3B) МРТ при пациент с тотална калозотомия (стрелките проследяват калозотомията от rostrum corporis callosi до splenium corporis callosi).

През периода 2006-2010 г., предпочитано бе извършването на класически субтотални калозотомии със запазване на splenium corporis callosi. От 2011 г., след натрупването на литературни данни за ефективност и безопасност (15), беше въведена едноетапната тотална калозотомия (фиг. 3), което доведе до подобрение на резултатите и не промени процента и характера на усложненията.

В разглежданата серия не бяха наблюдавани хеморагични, исхемични или инфекциозни хирургични усложнения. Характерният за този тип интервенция деконекционен синдром беше класиран като моторен и сетивен. Преходен моторен деконекционен синдром (апраксия за недоминантната ръка) беше наблюдаван при 5 от оперираните пациенти, несвързан с обема на калозната деконекция, с пълно възстановяване още през първите два месеца. Сетивен деконекционен синдром („хеминеглект” синдром) беше наблюдаван при всеки от 5-те от пациенти, при които когнитивното развитие позволяваше изследване.

ОБСЪЖДАНЕ

Показания за калозотомия

Класическото показание за калозотомия са генерализираните атонични и тонични пристъпи с падане (т. нар. „drop attacks”). Тези пристъпи бяха най-чести и в представената серия, като атонични пристъпи бяха наблюдавани при 9 от 10-те пациенти, а тонични генерализирани пристъпи - при 8 пациенти. Причината за прилагане на калозотомия при такива случаи се крие в патогенезата на посочените пристъпи, които изискват синхронизация на епилептичните разряди в двете хемисфери. Калозото-

мията възпрепятства тази синхронизация и поради това е особено ефективна при пациенти с първично- или вторично-генерализирани пристъпи (5, 18).

От синдромологична гледна точка, най-подходящи за калозотомия са електроклиничните синдроми на Lennox-Gastaut, West и епилепсиите с множество независими епилептиформени огнища и склонност към генерализация (20). Етиологията на тези синдроми може да бъде различна – генетична (напр. малформация на кортикалното развитие при мутация върху Х-хромозомата при синдрома на "двойната кора" - double cortex syndrome), исхемична (глиози или поренцефални кисти при хипоксично-исхемични инциденти през перинаталния период), инфекциозна (напр. вирусни енцефалити), травматична и т.н. Нашата серия съдържа примери на основните причини за тежка генерализирана епилепсия, като етиологията не оказа влияние върху резултатите.

Контрол над епилептичните пристъпи след калозотомия

Калозотомията е хирургическа интервенция, чиято основна цел не е постигане на пълен контрол над епилептичните пристъпи, а намаляване честотата и тежестта на пристъпите, т.е. калозотомията е палиативен тип лечение на медикаментозно-резистентна епилепсия (6, 8, 19). Друга нейна особеност е различният ефект, който тя има върху отделните типове пристъпи. Тези характеристики на калозотомията правят трудна оценката на нейните резултати с класификацията на Engel. Поради тази причина, много автори използват скали, основани на процентното намаление на различните пристъпи. Една от тези скали е скалата на Oguni и съавт., която използвахме в нашето проучване (14).

Контролът над различните типове пристъпи, постигнат чрез калозотомия, беше задоволителен при 10-те пациенти (намаляване на честотата на различните типове генерализирани присъпи с над 75%). При 7 от 9-те пациенти с преобладаващи атонични пристъпи с падане, дроп-атаките спряха напълно след извършване на калозотомията (клас А по Oguni), а при двама пациенти намаляха с 90% (клас В по Oguni). Maehara и Schimizu разглеждат резултатите в група от пациенти с преобладаващи пристъпи с падане и откриват, че калозотомията води до намаление на честотата им с над 90% при 85% от оперираните пациенти (10).

Влияние на обема на калозотомията върху контрола над епилептичните пристъпи

През периода 2006 до 2010 г., предпочитахме извършването на калозотомия на предните 4/5 на corpus callosum. Това доведе до намаляване на честотата на генерализираните тонично-клонични пристъпи, тоничини и атонични пристъпи с повече от 75% при всички пациенти. През 2011 г. решихме да променим хирургичната си стратегия и да извършваме едноетапна тотална калозотомия поради наличието на литературни данни, че тоталната калозотомия не увеличава значително честотата и тежестта на деконекционния синдром, но подобрява съществено контрола на епилептичните пристъпи (16). Нашите предварителни резултати (тотална калозотомия при 4-ма пациенти през периода 2011-2012 г.) потвърждават превъзходството на тоталната калозотомия над субтоталната по отношение контрол над епилептичните пристъпи при липса на трайни усложнения.

Неврологично и невропсихологично състояние след калозотомия

Деконекционният синдром е специфично неврологично усложнение на калозотомията. Симптомите, които могат да бъдат наблюдавани като част от деконекционния синдром са моторни - апраксия за крайниците от недоминантната половина на тялото, речеви - мутизъм, и сетивни - стереоагнозия за недоминантната половина на тялото, игнориране на недоминантната половина на зрителното поле (2). Характерно за този синдром е неговата преходност и значително по-слаба проява при пациенти с фармакорезистентна епилепсия и дифузна мозъчна увреда, отколкото при пациенти с нормален когнитивен статус, при които е извършена калозотомия като част от достъпа при интравентрикулни тумори (7, 11). В разглежданата серия наблюдавахме симптоми на моторен деконекционен синдром (апраксия за недоминантни крайници) при 5 от пациентите. Моторният деконекционният синдром беше преходен и без трайни последствия във всички случаи. Сетивен деконекционен синдром (хеминеглект синдром) беше наблюдаван при всеки от 5-те пациенти, при които когнитивното развитие позволяваше изследване. Ефектът на сетивния деконекционен синдром при тези пациенти с предшестващ когнитивен дефицит беше оценен от близките като несъществен и не нарушаваше качеството им на живот.

Калозотомията има положителен ефект не само като метод за постигане на контрол над генерализирани епилептични пристъпи, но води до подобрение на когнитивните функции и поведението на пациентите. Пациентите, които са показани за калозотомия, са обикновено с умерена до тежка степен на умствено изоставане, често съпроводено с хиперактивност и нарушения на вниманието. Повечето автори съобщават за подобрение на тези симптоми след калозотомия. Schimizu и съавтори установяват, че при пациенти с намаление на генерализираните пристъпи с поне 50% след извършване на калозотомия, поведението е подобрено в 77%, а речникът е по-богат в 60% (17). Такива вторични ползи от калозотомията наблюдавахме при всички 10 пациенти.

Сравнение между калозотомия и хронична стимулация на левия вагусов нерв

Първото приложение на хронична стимулация на левия вагусов нерв за лечение на епилепсия при хора датира от 1988 г. (15). Въпреки значителната разлика във възрастта на двата метода - калозотомия и вагусова стимулация, последният не може да се приеме за модерен заместник на калозотомията и различните центрове отдават предпочитание на някой от методите. Предимствата на хроничната вагус-нерв стимулация пред калозотомията се изразяват в по-малко инвазивния характер на интервенцията, по-малкия риск от трайни усложнения и обратимостта на процедурата. Основното предимство на калозотомията пред хроничната стимулация на вагусовия нерв е по-високият процент на успешен контрол над пристъпите, като намалението на честотата на генерализираните пристъпи с над 50% се наблюдава при около 70-90% от пациентите с калозотомия и при едва 40-50% при пациентите с хроничен стимулатор на левия вагусов нерв (12). Други предимства на калозотомията са липсата на имплант и на необходимост от чести посещения при лекаря с цел корекция на параметрите, липса на риск от малфункция на устройството и многократно по-ниската цена.

Нашият опит с палиативно лечение на фармакорезис-

ментни епилепсии включва 10 пациенти с калозотомия и 2 пациенти с вагус-нерв стимулатор. При първия пациент със стимулатор на вгусовия нерв с цел лечение на криптогенна парциална епилепсия (имплантиран 2003 г.) не бе наблюдаван положителен ефект и стимулаторът беше изключен. Вторият пациент (имплантиран 2012 г.) беше с билатерална перисилвиева полимикрогирия и преобладаващи миоклонични пристъпи. При него беше наблюдавано намаление на честотата на пристъпите с около 50 % и значително подобрение на поведението на пациента. Уместно е обсъждането на ползите и недостатъците на двата метода с всеки от пациентите и техните семейства и вземане на индивидуално информирано решение.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Andersen B, Rogvi-Hansen B, Kruse-Larsen C, Dam M. Corpus callosotomy: seizure and psychosocial outcome, a 39-month follow-up of 20 patients. Epilepsy Res., 23, 1996, 77–85.
2. Jea A, Vachhrajani S, Widjaja E, Nilsson D, Raybaud C, Shroff M, Rutka JT. Corpus callosotomy in children and the disconnection syndromes: a review.. Childs Nerv Syst., 24, 2008, 6, 685-92.
3. Gilliam F, Wyllie E, Kotagal P, et al. Parental assessment of functional outcome after corpus callosotomy. Epilepsia, 37, 1996, 753–757.
4. Iwasaki M, Uematsu M, Nakayama T, Haginoya K, Osawa S, Itabashi H, Jin, K, Nakasato N, Tominaga T. Complete remission of seizures after corpus callosotomy. J Neurosurg Pediatr , 10, 2012, 1, 7-13.
5. Hirsch E, Snead OC, Vergnes M, Gilles F.Corpus callosotomy in the lithium-pilocarpine model of seizures and status epilepticus. Epilepsy Res., 11, 1992, 3, 183-91.
6. Jea A, Vachhrajani S, Johnson KK, Rutka JT. Corpus callosotomy in children with intractable epilepsy using frameless stereotactic neuronavigation: 12-year experience at the Hospital for Sick Children in Toronto. Neurosurg Focus., 25, 2008, 3, :E7.
7. Jea A, Vachhrajani S, Widjaja E, et al. Corpus callosotomy in children and the disconnection syndromes: a review. Childs Nerv Syst., 24, 2008, 6, 685-92.
8. Kim SK, Wang KC, Hwang YS, et al. Epilepsy surgery in children: outcomes and complications. J Neurosurg Pediatr. 1, 2008, 4, 277-83.
9. Lulic D, Ahmadian A, Baaj AA, et al. Vagus nerve stimulation. Neurosurg Focus. 27, 2009, 3, E5.
10. Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. Epilepsia, 42, 2001, 1, 67-71.
11. Mamelak AN, Barbaro NM, Walker JA, Laxer KD. Corpus callosotomy: a quantitative study of the extent of resection, seizure control, and neuropsychological outcome. J Neurosurg., 79, 1993, 5, 688-95.
12. Nei M, O'Conner M, Liporace J, Sperling M. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. Epilepsia, 47, 2006, 1, 115-122.
13. Nordgren RE, Reeves AG, Viguera AC, Roberts DW. Corpus callosotomy for intractable seizures in the pediatric age group. Arch of Neurol, 48, 1991, 364–372.
14. Oguni H, Olivier A, Andermann F, Comair YG: Anterior callosotomy in the treatment of medically intractable epilepsies: a study of 43 patients with a mean follow-up of 39 months. Ann Neurol, 30, 1991, 357–364.
15. Penry JK, Dean JC: Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. Epilepsia, 31 1990, Suppl 2, S40-3.
16. Shim KW, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Choi JU, Kim DS. Changing the paradigm of 1-stage total callosotomy for the treatment of pediatric generalized epilepsy. J Neurosurg Pediatr., 2, 2008, 1, 29-36.
17. Shimizu H, Maecara T Neuronal disconnection for the surgical treatment of pediatric epilepsy. Epilepsia, 41, 2000, suppl 9, 28–30.
18. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, et al. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients. J Neurosurg., 110, 2009, 2, 332-42.
19. Van Wagenen WP, Herren RY: Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum: relation to spread of an epileptic attack. Arch Neurol Psychiatry, 44, 1940, 740–759.
20. Wong TT, Kwan SY, Chang KP, et al. Corpus callosotomy in children. Childs Nerv Syst., 22, 2006, 8, 999-1011.

СЪВРЕМЕННА ХИРУРГИЯ ЗА МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНА ЕПИЛЕПСИЯ В БЪЛГАРИЯ

К. Минкин[1], П. Димова[2], С. Начев[3], Е. Найденов[1], К. Габровски[1], Р. Танова, М. Пенков[4], В. Божинова[2], М. Маринов[1], К. Романски[1], В. Бусарски[1]

[1] Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", София
[2] Клиника по нервни болести за деца, МБАЛНП "Св.Наум", София
[3] Лаборатория по клинична патология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски",София
[4] "Компютърна и магнитно-резонансна томография", УМБАЛ "Св. Иван Рилски",София

MODERN EPILEPSY SURGERY FOR DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN BULGARIA

Minkin K, Dimova P, Nachev S, Naydenov E, Gabrovsky K, Tanova R, Penkov M, Bojinova V, Marinov M, Romansky K, Bussarsky V

ABSTRACT

Introduction. Drug-resistant epilepsy represents important personal and social problem. During the last 7 years, comprehensive presurgical methods and different surgical methods were introduced in the Epilepsy Surgery Center of University Hospital "Saint Ivan Rilski", Sofia . The aim of our study is an actual assessment of the presurgical work up and resective epilepsy surgery in patients with drug-resistant epilepsy.

Materials and methods. Our study included 53 patients with drug-resistant epilepsy and epileptogenic zone resection performed in the Department of Neurosurgery of University Hospital "St. Ivan Rilski", Sofia between January 2006 and december 2010. All patients were prepared following a program for presurgical diagnosis in patients with drug-resistant epilepsy. The follow-up for all patients ranged from 2 to 7 years.

Results. Complete seizure control (Engel class I) was achieved in 38 patients (72%). Epilepsy surgery resulted in significant improvement (Engel class II and class III) in another 10 patients

(18%). There was no permanent deficit in our series. We didn't observe any hemorrhagic, ischemic or infectious complication in our series. We found different causes for drug-resistant epilepsy: malformations of cortical development (n=14), gliosis (n=14) glioneuronal tumors (n=12), hippocampal sclerosis (n=8), meningioangiomatosis (n=3) and epidermoid cysts (n=2).

Conclusions. Our results regarding epilepsy control and complications rate are comparable with results from leading epilepsy surgery centers. The introduction of different modern techniques allowed correct epileptogenic zone and functional zones localization. Our results are in agreement with the well known fact that epilepsy surgery is a low risk surgery and has considerable chances for seizure control.

KEY WORDS: epilepsy surgery, epileptogenic zone, functional zone, malformation of cortical development, hippocampal sclerosis

РЕЗЮМЕ

Цел. Медикаментозно-резистентните епилепсии представляват съществен личен и обществен проблем. През последните 7 години бяха въведени съвременни предхирургични и хирургични методи в Центъра за Хирургия на Епилепсия на УМБАЛ "Свети Иван Рилски". Цел на настоящото проучване е актуална оценка на предхирургичната подготовка и резективно хирургично лечение при пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия в България.

Материал и методи. Обект на проучването са 53 пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия, при които беше осъществена резекция на епилептогенната зона в Клиниката по Неврохирургия на УМБАЛ „Свети Иван Рилски" през периода от януари 2006 г. - декември 2010 г. Всички пациенти бяха изследвани по програма за предхирургична диагностика на пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия. Периодът на проследяване на пациентите е от 2 до 7 години.

Резултати. Пълен контрол над епилептичните пристъпи беше постигнат при 38 пациенти (72%), а подобрение - при 10 (18%). При нито един от оперираните пациенти не възникна трайно усложнение. Не бяха наблюдавани хеморагични, исхемични или инфекциозни усложнения. Според хистологичната диагноза причините за епилепсията в проучената серия бяха: малформации на кортикалното развитие (n=14), глиозни промени с различен произход (n=14), доброкачествен глионевронален тумор (n=12), хипокампална склероза (n=8), менингиоангиоматоза (n=3) и епидермоидна киста (2).

Заключение. Постигнатите резултати по отношение контрола над епилептичните пристъпи са сравними с тези на водещи центрове по епилептична хирургия. Значителният брой нововъведения позволи правилна локализация на епилептогенната зона в повечето случаи и пълното съхраняване на функционално важни зони при всички пациенти. Постигнатите резултати са в потвърждение на вече утвърденото становище, че този тип хирургия е нискорискова и с големи възможности за успех.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хирургия за епилепсия, епилептогенна зона, функционална зона, малформация на кортикалното развитие, хипокампална склероза

ВЪВЕДЕНИЕ

Периодът 2006-2010 г. е важен за развитието на хирургията на епилепсиите в България, тъй като през това време бяха въведени класически и съвременни методи за локализиране на епилептогенната зона и на функционално важни мозъчни зони. Увеличи се броят на пациентите с медикаментозно-резистентна епилепсия, които бяха успешно лекувани чрез резекция на епилептогенната зона. Целта на това проспективно проучване е актуална оценка на нововъведенията и резултатите от резективно хирургично лечение на пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия в България.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването бяха включени пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия, които бяха оперирани в Клиника по Неврохирургия на УМБАЛ „Свети Иван Рилски" през периода от януари 2006 до декември 2010 г. Епилепсията беше определена като медикаментозно-резистентна при наличие на най-малко на 1 пристъп месечно, за период от най-малко 1 година, въпреки лечението с 2 или повече антиепилептични медикамента в адекватни дози (20). От проучването бяха изключени пациенти със злокачествени новообразувания (напр. глиални тумори) и арахноидни кисти. В проучването не бяха включени пациенти с калозотомия или стимулация на вагусовия нерв поради палиативния характер на тези интервенции и различните цели, поставени предоперативно при тях. След съобразяване с критериите за включване и изключване, проучването обхвана 53 пациенти. Всеки от тези пациенти беше изследван в рамките на програма за предхирургична диагностика на пациенти с медикаментозно- резистентна епилепсия, която беше изготвена при сътрудничеството на специалисти от Клиника по нервни болести за деца на МБАЛНП "Свети Наум" и Клиника по Неврохирургия на УМБАЛ "Свети Иван Рилски" в гр. София. В замисимост от семиологията на пристъпите и данните от електроенцефалографията (ЕЕГ) и магнитно-резонансната томография (МРТ), диагностичният подход при отделните пациенти беше задълбочен с провеждане на видео-ЕЕГ мониториране, ПЕТ (позитронно-емисионна томография), СПЕКТ (еднофотонна-емисионна компютърна томография, SPECT), функционална МРТ, тест на Wada и интраоперативни изследвания - електрокортикография и мозъчно картиране.

Бяха разгледани следните променливи, засягащи пациентите с медикаментозно-резистентна епилепсия - хистологична диагноза, възраст към момента на хирургичното лечение, възраст при началото на епилепсията, продължителност на епилепсията, тежест на епилепсията, брой опитани антиепилептични медикаменти при пациента, вид хирургича интервенция, контрол над пристъпите след хирургичната интервенция и следоперативни усложнения. Пациентите бяха проследени за период от 2 до 7 години.

РЕЗУЛТАТИ

През периода 2006-2010 г. бе осъществена резекция на епилептогенната зона с цел контрол над епилептичните пристъпи при 53 пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия. Средната възраст при провеждане на оперативното лечение беше 23 години. Почти половината от оперираните бяха деца (25 пациенти). Само 10 от пациентите бяха на възраст над 40 години при извършване на операцията.

Средната продължителност на епилепсията преди осъществяването на оперативното лечение беше 8.5 години (продължителност на епилепсията от 1 до 30 години), като при над 50% (28 пациенти) епилепсията беше с давност над 5 години.

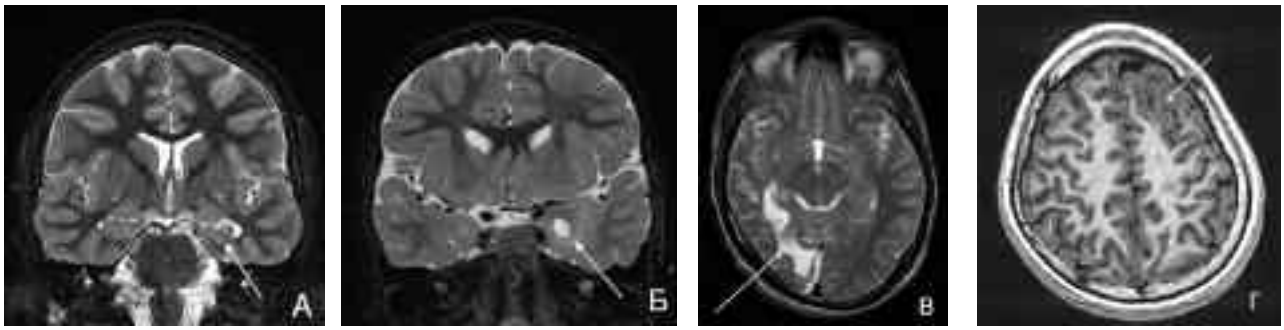
Пациентите бяха с хронична фармако-резистентна епилепсия през значителна част от живота си - от 2% до 100% от живота (години с хронична епилепсия/възраст на пациента в години). При над 1/3 от пациентите (37%), епилептичните пристъпи са персистирали през повече от половината живот на болния преди оперативното лечение, а при около 5 от пациентите (51%), епилепсията е продължила през над 1/3 от живота им.

Антиепилептичните медикаменти (АЕМ) не бяха довели до задоволителен контрол над пристъпите при никой от включените в серията пациенти, въпреки че бяха опитани от 2 до 12 АЕМ в адекватни дози (средно 5 АЕМ).

Честотата на епилептичните пристъпи преди осъществяване на оперативното лечение беше от един пристъп месечно (8%) до многобройни пристъпи за денонощие (13%). Около 80% от пациентите имаха поне един пристъп седмично, а 1/3 от пациентите бяха с един или повече пристъпи дневно (фиг. 1). Пристъпите бяха оценени като силно инвалидизиращи от всички пациенти и/или техните родители.

Епилептогенната зона беше локализирана в: темпорален дял - 28 пациенти (53%), фронтален дял - 10, париетален дял - 6, окципитален дял - 2 пациенти. В останалите 7 случая епилептогенната зона заемаше повече от един мозъчен дял (3 пациенти с фронто-темпорална епилептогенна зона и по 1 пациент с фронто-париетална, фронто-парието-темпорална, темпоро-парието-окципитална и темпоро-париетална епилептогенна зона).

Най-честите хистологични диагнози бяха: малформациите на кортикалното развитие (n=14) и глиозите с различен прозход (n=14), следвани от глионевронални тумори (n=12) и хипокампална склероза (n=8). Останалите 5 пациента бяха с по-редки хистологични диагнози: менингиоангиоматоза (n=3) и епидермоиден тумор (n=2). МРТ-образ при различни хистологични диагнози е представен на фиг. 1.

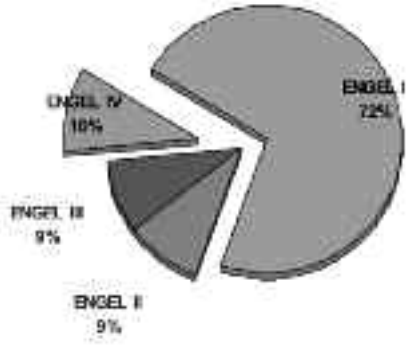


Фиг. 1. МРТ образи (А,Б,В,Г) на основните 4 хистологични диагнози
А- Хипокампална склероза в ляво
Б - Дизембриопластичен невроепителен тумор
В - Глиоза в дясно темпоро-окципитално
Г - Кортикална дисплазия в ляво фронтално

Оперативното лечение се състоеше в лезионектомия (27 пациенти), парциална лезионектомия (7), лезионектомия и предна темпорална лобектомия с амигдалохипокампектомия (17), лезионектомия и амигдалохиокампектомия (2).

Следоперативното проследяването на пациентите за отчитане на ефекта от оперативното лечение от 2 до 7 г. (средно 3 г.) е осъществено, като всеки от оперираните пациенти беше консултиран най-малко 3 пъти през първата година от оперативното лечение, най-малко два пъти през втората година и най-малко еднократно след втората година, като нито един от оперираните пациенти не беше загубен при проследяването. Оперативното лечение доведе до пълен контрол над пристъпите при 38 пациенти (72% - Engel клас I), значително намаление на честотата и тежеста на пристъпите при 10 пациенти (18% - Engel клас II и III) и липса на съществен ефект при 5 пациенти (10% - Engel клас IV). Контролът над пристъпите според класификацията на Engel е представен на Фиг. 2.

В групата от 38 пациенти с пълен контрол над пристъпите по последни данни 37 пациенти са напълно свободни от пристъпи от деня на изписването до последната контролна консултация. Единственото изключение беше пациентка с кавернозен хемангиом в лява амигдала, при която лезионектомията доведе до пълен контрол над пристъпите за 6 месеца, след което пристъпите рецидивираха. Осъществяването на перилезионек-



Engel клас I = пълен контрол над пристъпите

Engel клас II = добър контрол над пристъпите с редки неинвалидизиращи пристъпи

Engel клас III = значително намаление на честотата и тежестта на пристъпите

Engel клас IV = липса на съществен ефект

Фиг. 2. Контрол над епилептичните пристъпи след проведено оперативно лечение

томия с амигдалохипокампектомия доведе до траен пълен контрол над пристъпите (3 години период на проследяване след втората интервенция). В групата от 10 пациенти с подобрен, но непълен контрол над пристъпите, по последни данни има 4 пациенти, при които първоначално контролът на пристъпите беше пълен, но в последствие пристъпите бяха рецидивирали с по-малка честота и тежест. Двама от тези пациенти бяха реоперирани през 2011 г., което доведе до пълен контрол над пристъпите.

В разглежданата серия не бяха наблюдавани трайни усложнения. При 5 от оперираните пациенти в ранния следоперативен период бяха установени бързопреходни частични неврологични дефицити (4 пациенти със синдром на допълнителната моторна кора и 1 случай на преходна хипестезия) в следствие на мозъчния оток, обхващащ съседни на резекцията функционално важни зони. В серията от 53 пациенти липсваха хеморагични, исхемични или инфекциозни постоперативни усложнения.

ДИСКУСИЯ

История на хирургията на епилепсиите

Първите научно обосновани хирургични опити за лечение на пациенти с епилепсия датират от края на XIX век. През XX век, успоредно с откриването на нови антиепилептични медикаменти се въвеждат различни методи за търсене на епилептогенната зона и за нейното отстраняване. Антиепилептичните медикаменти и хирургията се утвърждават като основни и често допълващи се методи за лечение. В средата на XX век в Европа и Северна Америка възникват няколко неврохирургични центъра, в които благодарение на съвместната работа на невролози и неврохирурзи се постига съществен напредък в разбирането и лечението на пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия. Такъв център за хирургично лечение на пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия е бил създаден и в България от проф. Л. Карагьозов в болницата в гр. Искрец, но за съжаление неговата дейност е прекратена преждевременно (5). През последните години екип от невролози от Клиника по нервни болести за деца на УМБАЛНП "Свети Наум" и неврохирурзи от УМБАЛ "Свети Иван Рилски" започна работата за възраждане на българската хирургия на епилепсиите (1,2,7). Въвеждането на продължително видео-ЕЕГ мониториране, СПЕКТ (4), ПЕТ (23), функционална МРТ (3,12), тест на Wada (12), инвазивна електроенцефалография със субдурални и дълбоки електроди (8,13), електрокортикография (9), невронавигация, "будни" краниотомии (9,10,11) доведе до високо ниво на предоперативна подготовка и оперативно лечение на пациентите с медикаментозно-резистентна епилепсия. Представената серия от 53 пациенти е резултат от работата на екипа за лечение на пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия през периода 2006-2010 г.

Фармакорезистентност на епилепсиите

Международната Лига за Боба с Епилепсията определя медикаментозната резистентност като неуспешен опит да бъде постигната пълна свобода от пристъпи в продължение на 12 месеца въпреки лечението с два правилно подбрани и приложени антиепилептични медикамента (20). Българският Национален Консенсус за диагностика и лечение на епилепсията от 2011 г. също приема тази дефиниция (6). Предполага се, че броят на пациентите, страдащи от хронична епилепсия в България, е около 70 000, а годишната заболеваемост от епилепсия е около 400 новодиагностицирани случаи на 1 млн. население. Около 20-25% от тези пациенти са медикаментозно-резистентни, т.е. очакваният брой хирургични кандидати е около 100/1 млн./година, като половината от тези кандидати биха били показани за хирургично лечение. Взимайки под внимание водещата роля на Клиниката по Неврохирургия на УМБАЛ "Свети Иван Рилски" в предхирургичната диагностика и хирургичното лечение на пациентите с медикаментозно-резистентна епилепсия в България, средният брой от 11 пациенти оперирани за фармакорезистентна епилепсия за година за периода 2006-2010 г. е относително малък. Най-вероятното обяснение на тези данни е недостатъчното познаване на съвременните постижения на хирургичното лечение при пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия, подценяването на резултатите по отношение контрола над пристъпите и неоснователния страх от усложнения от тази нискорискова хирургия (16,18).

Етиология на фармакорезистентните епилепсии

Разпределението на пациентите според хистологичната диагноза е представено на фиг. 2. Най-честата хистологична находка бяха малформациите на кортикалното развитие и глиозите с различна етиология, следвани от глионевроналните тумори. Тези резултати се различават от данните в страни с развита хирургия на епилепсиите (14). Проф. Ingmar Blumcke, ръководител на Германския Невропатологичен Референтен Център за Хирургия на Епилепсията разглежда серията си от 4512 хистологични проби на пациенти с фокална епилепсия и установява, че 3 хистологични диагнози са водещи: мезиална темпорална склероза (40%), глионевронални тумори (27%) и малформации на кортикалното развитие (13%). Разликите спрямо нашите резултати се дължат вероятно на недостатъчното диагностициране на пациенти с мезиална темпорална склероза, които имат характерна семиология на пристъпите и характерен ЕЕГ-патерн, но които се нуждаят от качествено МРТ изследване. Малформациите на кортикалното развитие са в момента във фокуса на вниманието на специалистите по медикаментозно-резистентна епилепсия, тъй като са и основната причина за т.нар. криптогенни фокални епилепсии, т.е. епилепсии с нормален МРТ-образ (14). Тази първа българска серия с разнообразни по етиология и локализация фармакорезистентни епилепсии включва 14 пациенти с малформации на кортикалното развитие. Класифицирането на тези разнообразни малформации е обект на бъдеща работа.

Контрол над епилепсията след оперативното лечение при проследяване

Описаната серия е с проспективен характер, като при проследяването от 2 до 7 години (средно 3 години) резективната хирургия доведе до пълен контрол над пристъпите в 72% (38 пациенти), подобрение в 18% (10 пациенти), и липса на ефект върху контрола на пристъпите в 10 % (5 пациенти). Получените резултати (72% пълен контрол над пристъпи и 18% значително подобрение) са сравними с резултатите на утвърдени центрове за хирургия при пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия. Tellez-Zenteno и съавтори извършват обстоен литературен обзор на резултатите от 40 проучвания на резективна хирургия (общо 3895 пациента) и установяват, че 66% от пациентите са свободни от пристъпи след осъществяване на оперативното лечение (28). Антиепилептичните медикменти не бяха спряни при нито един пациент. Намаление на дозите на антиепилептичните медикаменти беше

осъществено при 9 от 38-те пациенти с фармакорезистентни пристъпи, тъй като целта на оперативното лечение не беше спиране на лечението с АЕМ, а постигане на контрол над епилептичните пристъпи.

Прогностични фактори за успешна хирургия на епилепсия

В разглежданата серия не бяха открити статистически значими прогностични фактори за пълен контрол над епилептичните пристъпи, като основната причина е нехомогенността на серията и включването на пациенти с различни хистологични диагнози и различни локализации на патологичните процеси. Повечето автори достигат до извода, че колкото по-малка е продължителността на епилепсията и колкото по-млад е пациентът, толкова по-малка е вероятността за поява на вторични епилептогенни огнища и хирургичната резекция на епилептогенната зона може да доведе до траен и пълен контрол над епилептичните пристъпи (17,19, 21, 23). Хирургията за епилепсии е по-успешна в по-ранна възраст и при по-малка продължителност на периода с медикаментозна резистентност, не само защото се постига по-често пълен контрол над пристъпите, но и защото този контрол дава възможност за нормално когнитивно развитие и социална интеграция (26).

Усложнения след хирургия на епилепсия

В нашата серия от 53 пациенти не наблюдавахме трайни усложнения. Ниският процент на хирургични усложнения е необходимо условие за осъществяване на хирургия на епилепсията поради функционалния характер на тази хирургия. Повечето автори съобщават за трайни хирургични усложнения в границите от 0-10% (22, 27). Engel обобщава данните от 7 проучвания на усложнения от хирургия зя епилепсии и открива, че нови неврологични дефицити възникват при 6% от оперираните: в 3% преходни и в 3% трайни (15). Нашите резултати от 0% трайни усложнения се дължи вероятно и на малкия брой оперирани пациенти, но дава надежди за нисък процент на усложнения при нарастване на серията. Предпоставка за ниския брой усложнения е широкото прилагане в нашата практика на предоперативни и интраоперативни методи за мозъчно картиране - функционален ЯМР, тест на Wada, невропсихологично изследване, соматосетивни и моторни евокирани потенциали, будна краниотомия.

Резултатите от хирургичното лечение на пациентите с епилепсия се нуждаят от допълнителен задълбочен анализ, който да вземе под внимание не само контрола над епилептичните пристъпи и нововъзникналите усложнения, но и промените в когнитивния, психичния и социалния статус на пациентите, които също оказват влияние върху качеството на живот. Подробно разглеждане на влиянието на хирургията на епилепсията върху когнитивния и психичния статус е обект на бъдещо проучване, но първоначалните данни от редовните консултации на оперираните пациенти са в полза на значително подобрение не само на контрола над пристъпите, но и на качеството им на живот.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Димова, П. Хирургия на епилепсията – индикации и възможности (I). Българска неврология, 7, 2007, 2, 56-59.
2. Димова, П. Хирургия на епилепсията – прехиругична диагностика (). Българска неврология, 7, 2007, 2, 59-63.
3. Димова П. Функционална магнитнорезонансна томография - принципи и приложение при епилепсия. Епилепсията днес, 2, 2007, 2, 6-12.
4. Димова, П., К. Минкин, Д. Василева, В. Божинова. SPECT – нова диагностична възможност при рефрактерни детски епилепсии с оглед хирургично лечение. Българска неврология, 9 2009, 2, 77.
5. Карагьозов Л.: Хирургично лечение на епилепсията. Актуални проблеми на неврологията и психиатрията, 3, 1979, 125-134.
6. Миланов, И. и съавт. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Двигателни нарушения, 2011, 6-48.
7. Минкин К., Цеков Хр., Найденов Е., Калпачки Р., Попов Р, Романски К., Бусарски В. ЯМР при пациенти с фармакорезистентна епилепсия - техники, находки и полза. Българска неврологична и психиатрична практика, 3, 2006, 1, 10-12.
8. Минкин К., Цеков Хр., Найденов Е., Калпачки Р., Каменова А., Бусарски А., Маринов М., Романски К., Бусарски В.. Инвазивна електроенцефалография - минало, настояще и бъдеще. Българска неврологична и психиатрична практика, 4, 2007, 2, 4-5.
9. Минкин К., Нучев Л., Танова Р., Джендов Ст., Найденов Е., Бусарски А., Попов Р., Сурчев Ж., Цеков Хр., Каракостов В., Маринов М., Романски К., Бусарски В.. "Будна краниотомия" и директна електрична корова стимулация с цел картиране на говорни зони при пациенти с епилепсия. Бълг. Неврохир., 13, 2008, 1-3, 18-22
10. Минкин К., Танова Р., Цеков Хр., Найденов Е, Бусарски А., Джендов Ст., Нучев Л., Петков А., Каракостов В., Маринов М., Романски К., Бусарски В.. Интраоперативно мозъчно картиране с директна електрична стимулация. Военна медицина, 61, 2009, 4, 17-21.
11. Минкин К., Танова Р., Димова П., Найденов Е., Бусарски А., Пенков М., Пенев Л., Бусарски В. Кортикално картиране с директна електрическа стимулация при деца с мозъчни увреди в близост до функционално важни зони. Педиатрия, 50, 2010, 2, 33-38.
12. Минкин К., М. Пенков, Р. Танова, А. Бусарски, В. Хаджидеков, Л. Пенев, Д. Якимовски, Е. Найденов, Н. Стоянчев, В. Бусарски. Wada-тест, функционална магнитнорезонансна томография и директна електрическа стимулация - методи за мозъчно картиране. Рентгенология и Радиология, 49, 2010, 1, 23-30.
13. Минкин К., П. Димова, А. Бусарски, Найденов, М. Пенков, Р. Танова,К. Габровски, М. Маринов, В. Бусарски. Инвазивна електроенцефалография - показания и техники. XIX Национална Конференция по Неврохирургия. Правец, 2011
14. Blьmcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. Epilepsy Behav, 15, 2009, 1, 34-39
15. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al: Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Neurology 60, 2003, 4, 538-47.
16. Engel J. Another Good Reason to Consider Surgical Treatment for Epilepsy More Often and Sooner. Arch of Neurology, 68, 2011, 6, 707-708.
17. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. Epilepsia, 53, 2012, 1, 51-7.
18. Erba G, Moja L, Beghi E, Messina P, Pupillo E. Barriers toward epilepsy surgery. A survey among practicing neurologists. Epilepsia, 53, 2012, 1, 35-43.
19. Guerreiro CA. Surgery for refractory mesial temporal lobe epilepsy: prognostic factors and early, rather than late, intervention. Arq Neuropsiquiatr, 70, 2012, 5, 315.
20. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia, 51, 2010, 1069–1077.
21. Maehara T, Ohno K. Preoperative factors associated with antiepileptic drug withdrawal following surgery for intractable

temporal lobe epilepsy. Neurol Med Chir, 51, 2011, 5, 344-8.
22. McClelland S, Guo H, Okuyemi K. Population-Based Analysis of Morbidity and Mortality Following Surgery for Intractable Temporal Lobe Epilepsy in the United States. Arch Neurology, 68, 2011, 6, 725-729.
23. Minkin K, Kostadinova I, Dimova P, Garcheva M, Penkov M, Gabrovsky K, Bussarsky V. Relationship between 18F-FDG PET-CT hypometabolism and epileptogenic zone defined by intracranial EEG. 1st Balkan Congress of Nuclear Medicine, 4-8 april 2012, Antalya, Turkey
24. V.Cerebellar gangliocytoma presenting with hemifacial spasms: clinical report, literature review and possible mechanisms.Minkin K, Tzekov C, Naydenov E, Ivanov I, Kulev O, Romansky K, Busarsky Acta Neurochir. 150, 2008, 7:719-24.
25. Schramm J, Clusmann H. The surgery of epilepsy. Neurosurgery, 62, 2008, (suppl 2), 463-481,
26. Souza-Oliveira C Escorsi-Rosset S, , Terra VC, Muxfeldt-Bianchin M, Machado HR, Sakamoto AC. Impact of pediatric epilepsy surgery on intellectual efficiency. Rev Neurol., 54, 2012, 4, 214-20.
27. Tanriverdi T, Ajlan A, Poulin M, Olivier A. Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution. J Neurosurg. 2009, 1-13
28. Tüllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Brain, 128, 2005, 5, 1188-98

НЕВРООФТАЛМОЛОГИЧНИ СИМПТОМИ И ИМУНОЛОГИЧНА НАХОДКА ПРИ БОЛНИ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

В. Борисла̀вова[1], С. Чернинкова[1], Ив. Търнев[1,2]

[1] Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“- София
[2] Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

NEURO-OPHTHALMOLOGICAL SYMPTOMS AND IMMUNOLOGICAL FINDING IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

V. Borislavova[1], S. Cherninkova[1], I. Tournev[1,2]

[1] Clinic of Neurology, University Hospital Aleksandrovska – Sofia
[2] Department of Cognitive science and psychology, New Bulgarian University, Sofia

ABSTRACT

Background: Myasthenia gravis is an autoimmune disease with impairment in the neuromuscular transmission due to autoantibodies against different postsynaptic structures of the neuromuscular junction. The clinical picture is based on muscular weakness and fatigability in different muscular groups.

The purpose of the present article is to analyse neuro-ophthalmological symptoms and immunological finding of myasthenia gravis.

Contingent and methods: Hundred forty four patients with myasthenia gravis hospitalized or consulted a doctor at the Neurology clinic of University Hospital Aleksandrovska for a period ranges from 2002 up to 2012. The following examination as a neurological status, repetitive nerve stimulation electromyography, computed tomography of mediastinum and evaluation of sera for antibodies has been done. In order to evaluate the neuro-ophthalmological symptoms we performed: visual acuity evaluation for distance and near with and without correction, biomicroscopy of anterior ocular segment, direct ophthalmoscopy, assessment of ocular motility and double vision with light source and color glass.

Results and discussion: Of 144 patients with myasthenia gravis, 86 were female and 58 male average age 51, 3(±17) years, 50, 6% had ocular form of the disease and the remaining had generalized form.

A total correlation between the titre of acetylcholine receptor antibodies (AChR) in the sera and the clinical picture lacks. However some trends in the outcome of the disease might be outline as more favourable prognosis for ocular form of myasthenia gravis, especially when anti-acetylcholine receptor antibody titre is not high. Among patients with ocular form 31, 5% progress to a generalized form, 80% of them for the first two years after the onset.

Conclusion: Low AChR antibody titre and lack of thymic pathology have more favourable prognosis for patients. Usually ocular form of myasthenia gravis does not progress to a generalized form of the disease. Mostly, patients with MuSK antibodies at the onset of their disease are at generalized form. Neuro-ophthalmological symptoms among them pursue other neurological signs as a background of the entire clinical picture.

Best prognosis for the outcome of disease have patients with low titre of acetylcholine receptor antibodies, a lack of anti-muscle- specific kinase antibodies and a lack of thymic pathology.

The clinical heterogeneity of myasthenia gravis reflects on the differences in the therapy that has to be individualised for every patient.

KEY WORDS: myasthenia gravis, acetylcholine receptor antibodies, anti- muscle- specific kinase antibodies, neuro-ophthalmological symptoms.

РЕЗЮМЕ

Въведение. Миастения гравис е автоимунно заболяване, при което е налице нарушение в нервно-мускулната трансмисия поради наличието на автоантитела срещу пост-синаптични структури на нервно-мускулния синапс. Клиничната симптоматика основно се изразява в мускулна слабост и лесна уморяемост от страна на различни мускулни групи.

Целта на настоящата статия е да се направи анализ на невроофталмологичните симптоми и корелации с имунологичната находка. Контингент и методи. При 144 болни с миастения гравис хоспитализирани или консултирани в Клиника по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“ за периода от 2002 до 2012 година са

приложени следните изследвания и методи: пълен неврологичен статус, репетитивна нискочестотна електромиография, компютърна томография на медиастинума и изследване за серумни автоантитела. За оценка на невроофталмологичния статус са приложени: изследване на зрителната острота за далече с и без корекция, биомикроскопия на преден очен сегмент, директна офталмоскопия, оценка на очния мотилитет и изследване за двойни образи с помощта на светлинен източник и цветно стъкло. За статистическа обработка на данните е използвана специализирана програма SPSS версия 17,0 за операционна система Windows.

Резултати и обсъждане. Сто четиридесет и четири пациенти с миастения гравис, 86 жени и 58 мъже, на средна възраст в момента на прегледа 51,3 (±17) години. От тях, 50,6% са с очна форма на заболяването, останалите с генерализирана форма.

Пълна корелация между титъра на антителата срещу ацетилхолиновия рецептор (АцХР) и тежестта на клиничната картина липсва, но се очертава тенденция за по-благоприятна прогноза при очната форма на заболяването, в сравнение с генерализираната, особено при нисък титър антитела срещу АцХР. При 31,5% от пациентите с очна форма е налице прогресия до генерализирана форма, като при 80% от тях, тя настъпва в рамките на първите две години от началото на заболяването.

Заключение. При болни с нисък титър антитела срещу АцХР и липса на тимусна патология се наблюдава по-благоприятен ход на болестта. Преобладава очната форма на миастения гравис, която в при голяма част от болните не преминава в генерализирана форма. Болните с МуСК антитела в по-голям процент дебютират с генерализирана симптоматика. При тях невроофталмологичните симптоми са съпътстващи на фона на други неврологични признаци.

Най-добра прогноза за хода на заболяването е налице при пациентите, при които титъра на антитела срещу АцХР е нисък, липсват антитела срещу мускулна специфична киназа (МуСК), както и патология на тимусната жлеза.

Клиничната хетерогенност при миастения гравис рефлектира върху различия в лечението, което е индивидуализирано при всеки отделен пациент.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: миастения гравис, антитела срещу ацетилхолиновия рецептор, антитела срещу мускулна специфична киназа, невроофталмологични симптоми.

ВЪВЕДЕНИЕ

Миастения гравис е автоимунно заболяване, чийто клинични симптоми се дължат на нарушено предаване на нервния импулс в нервно-мускулния синапс от крайните окончания на моторния неврон към напречно-набраздените мускулни влакна. Доказано е наличието на редица автоантитела, които способстват за нарушената нервно-мускулна трансмисия, сред които са антитела, срещу никотиновия ацетилхолинов рецептор (АцХР) в напречно-набраздените мускули, срещу мускулна специфична киназа (МуСК), срещу липо-протеин свързан белтък (Lрп 4), рианидинови и титинови антитела, както и такива срещу не-мускулно специфични белтъци като тропонин и миозин (1, 2, 3, 4, 5). Допуска се съществуването и на други, все още неидентифицирани антитела, които могат да имат значение и роля в автоимунната патогенеза на миастения гравис (6). Тези антитела по различен начин водят до промяна в структурата и функционирането на нервно-мускулния синапс, клинично проявено в слабост и лесна уморяемост на мускулите.

Мускулната слабост при миастения гравис може да обхване практически, която и да е мускулна група и да е в различна степен изразена, което обуславя и разнообразната клинична картина (7). Известна е предилекцията на заболяването към екстраокуларните мускули (ЕОМ) и леватора на клепача, поради структурни и функционални различия между тях и останалите скелетни мускули (8, 9). Невроофталмологичната симптоматика е единствена проява на заболяването при очната му форма (10). До 65% от пациентите с очна форма на миастения гравис в рамките на 2 години преминават в генерализирана (11). До голяма степен времето, за което очната форма преминава в генерализирана, може да бъде значително удължено при навременно разпознаване на заболяването и провеждане на имуносупресивна и/ или кортикостероидна терапия (12).

При генерализираната форма на миастения гравис, клиничната картина е по-разгърната и невроофталмологичната симптоматика е само част от нея. Тази форма може да бъде живото-застрашаваща при мускулна слабост, проявена от страна на булбарните мускули и/или дихателната мускулатура. (13).

Миастения гравис е органно-специфично заболяване, в патогенезата на което основна роля има тимуса (14). Основание да се мисли в тази насока дава фактът, че патология на тимуса е налице при 75% от пациентите с това заболяване (15, 16). При пациенти под 50 години в 80-85% от болните е налице герминална хиперплазия, а в 15% се касае за тимом (17). При пациенти над 50 години по-често е налице атрофия на тимуса (18).

Нарушените имунни механизми и взаимоотношения между Т- и В- лимфоцити в крайна сметка водят до формирането на автоантитела, най-често срещу ацетилхолиновия рецептор, които се доказват при 85% от пациентите с генерализирана форма и в над половината от тези с очна форма (19). При серонегативните пациенти, по отношение на антитела срещу АцХР в 12 до 40% от случаите, според различни източници, се откриват други антитела, а именно срещу мускулна специфична киназа (20, 21). Тези антитела имат различно етническо и полово разпределение сред болните, в сравнение с антителата срещу АцХР и се откриват в 20-40% от случаите на серонегативни пациенти с миастения гравис, предилекционно при пациенти от женски пол (22, 23).

ЦЕЛ

Да се направи анализ на невроофталмологичните симптоми и корелации с имунологичната находка при болни с миастения гравис.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

В изследването са включени 144 болни с миастения гравис, хоспитализирани или консултирани амбулаторно в Клиника по нервни болести на УМБАЛ "Александровска" за периода от 2002 до 2012 година. От тях, 86 жени (59,7%) на средна възраст при хоспитализацията 48(±17) години и 58 мъже (40,3%) , средна възраст при постъпването - 56(±15) години.

При всички пациенти е снет пълен неврологичен статус, приложени са изследвания за доказване на диагнозата, а именно изследване на серума за антитела срещу ацетилхолиновия рецептор, по преценка според клиниката и изследване за антитела срещу мускулна специфична киназа, нискочестотна репетитивна електромиография на m.na-

salis u m.abductor digiti minimi на ръката, компютърна томография на медиастинум за определяне статуса на тимусната жлеза.

Основни неврофталмологични методи на изследване, приложени при всички болни са:

1) определяне на зрителната острота за далече, със и без корекция;
2) измерване линейните размери на ширината на клепачната цепка в първа позиция;
3) оценка на зеничните реакции на светлина и акомодация;
4) биомикроскопия на преден очен сегмент;
5) директна офталмоскопия при медикаментозна мидриаза;
6) тест за уморяемост на клепачите и тест на Cogan (eyelid twitch phenomenon) при повечето болни с миастения гравис очна форма;
7) изследване на окуломоториката – оценка на монокулярните - версионни и бинокулярните-вергентни очни движения;
8) изследване за двойни образи с помощта на светлинен източник и цветна хаплоскопия за разделяне на образите от двете очи;
9) неутрализация с призмени диоптри за количествено определяне степента на хипофункция на съответните екстраокуларни мускули (при някои болни).

За статистически анализ на данните използвахме специализирана статистическа програма SPSS, версия 17.0 за операционна система Windows.

РЕЗУЛТАТИ

От 144 пациента, включени в изследването, при 73 болни дебютната симптоматика е била птоза и/или двойно виждане. Това са 50,7% от болните с миастения гравис, които в началото на своето заболяване се манифестират само с локална очна форма на миастения гравис. При около 25% от тези пациенти птозата е била изолиран симптом в началото на заболяването. По-често се среща като дебютен изолиран симптом при мъже ($p<0,05$), чиято средна възраст е 56(±7) години, отколкото при жени, където изолирана птоза е два пъти по-рядка находка.

Слабостта на m. levator palpebrae superior е причина за птозата, която е изразена в различна степен, и може да е както едностранно, така и двустранно проявена. Изключително характерна и дори патогномонична за началото на заболяването е флуктуацията на симптомите, птоза и/или диплопия, в хода на деня, като с развитие на клиничната картина обикновено те стават стационарни. Птоза обикновено липсва или е слабо изразена в сутрешните часове, докато в хода на деня се засилва. Обратната проява на този симптом, инверсия, е налице при 2% от пациентите в групата, които съобщават за засилване на птозата в сутрешните часове, а не в хода на деня.

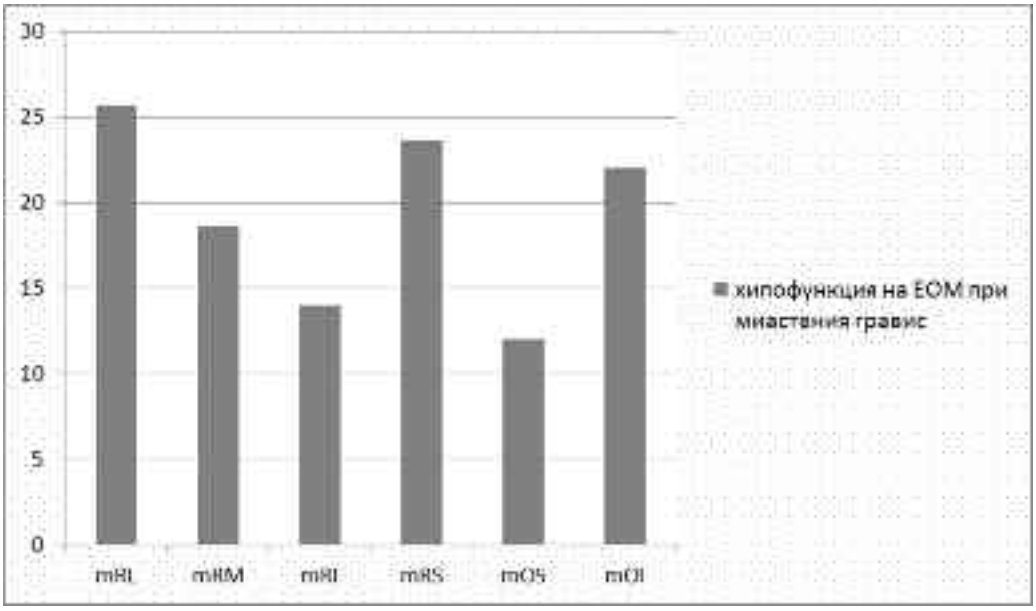
Малка част от пациентите с миастения гравис дават оплаквания от сълзене и замъглено виждане в началото на заболяването, като по-често е за близо, отколкото на далеч, което може да е резултат от умора на мускулите, ангажирани в акомодацията. Броят на тези болни варира от порядъка на около 5% в нашата група.

Двойното виждане е симптом, който може да се наблюдава изолирано или в комбинация с птоза или с други неврологични признаци на миастения гравис. При 63% от пациентите с миастения гравис в нашата група в хода на болестта са имали прояви на двойно виждане.

Най-често хипофункция на екстраокуларни мускули (ЕОМ) в групата изследвани болни е диагностицирана на следните, представени в последователен ред, мускули: m.rectuls lateralis – при 25,7% от пациентите, като в 43% от тях, хипофункцията е била двустранна; m.rectus medialis – в 18, 8% от пациентите, при над половината от тях, 55, 6% хипофункцията е била двустранна; m. rectus superior - 23, 6%, двустранно – при 41% от тях; m. rectus inferior – 14%, двустранно 40% от тях; m. obliquus superior 12%, двустранно – при 41,2% и m. obliquus inferior – 22%, двустранно - 43% от тях.

Данните, са представени графично по-долу, като на ординатата е даден процентът пациенти, при които е налице хипофункция на даден екстраокуларен мускул, а по абсцисата са нанесени самите екстраокуларни мускули (фиг. 1).

Както се вижда на фиг. 1, хипофункция на ЕОМ най-често е налице при m. rectus lateralis и елеваторите окото - m. rectus superior и m. obliquus inferior.



Фиг. 1 Разпределение на неврофталмологичната находка- хипофункция на ЕОМ, при болни с миастения гравис (в проценти).

Симетричността на находката при ЕОМ е представена на фиг. 2 по-долу, където се вижда че единствено, при хипофункция на mRM превалира двустранната находка, в сравнение с едностранната. При останалите мускули, по-често се касае за едностранно засягане на съответния ЕОМ.

С помощта на статистически анализ (χ-метода) установихме, че хипофункцията на mRM (m. rectus medialis) е значително по-често срещана (p=0,0001) при очната форма в сравнение с генерализираната форма на заболяването, докато за mRL (m. rectus lateralis) намерената хипофункция като находка е с почти еднаква честота при пациенти с очна и генерализирана форма.

Освен това наличието на хипофункция на един или комбинация от следните мускули RM (m. rectus medialis), RS (m. rectus superior), RI (m. rectus inferior) и косите мускули OI и OS (m. obliquus superior et inferior) е находка, която по-често (p<0,05) е налице при болни с очна форма на миастения гравис, в сравнение с тези, дебютирали като генерализирана форма, съчетана с невроофталмологични прояви.

В тази насока, не намерихме резултати, публикувани от други автори в достъпните ни медицински бази данни, за да сравним нашата находка и приемаме като тенденция дадената находка при нашата група болни.

Патология на тимусната жлеза се асоциира често с миастения гравис, като при болни под 50 години тя е под формата на хиперплазия или тимом, докато при болни над тази възраст предимно се наблюдава атрофия на тимуса. В нашата група болните дебютирали с генерализирана форма, съчетание на невроофталмологична и неврологична симптоматика, са 71 болни (49,3%).

От тях, 59 жени на средна възраст към началото на заболяването 40(±20) години и мъже, 12 болни, на средна възраст в началото 49(±20) години.

Асоциация с тимусна патология, при жените, в 37% е налице тимусна хиперплазия, а в 8% - тимом.

При мъжете, дебютирали с генерализирана форма, тимусна хиперплазия е налице при 16%, а тимом - при 8%.

Данните, са представени на фиг. 3 по-долу.

Анализът на данните показва, че тимома се среща в еднаква честота при мъже и жени генерализирана форма, докато тимусната хиперплазия в нашата група има по-висока честота при пациенти жени, в сравнение с мъже с миастения гравис.

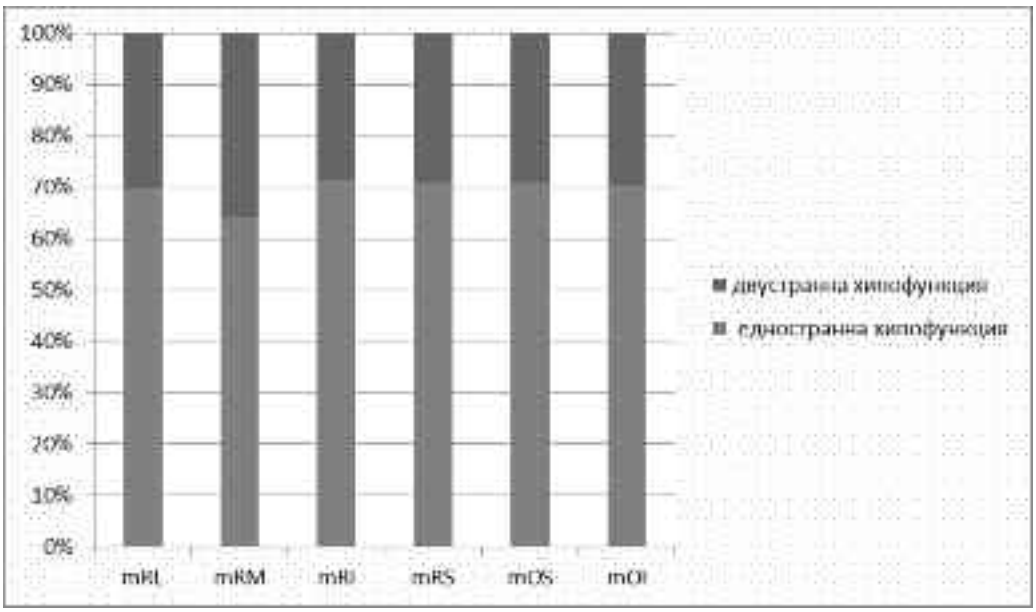
Ако анализираме тези признаци в цялата група, то тимусна хиперплазия е налице при 20,1% от пациентите, докато тимом намираме при 6,9%. Честотата на намерените находки в нашата група болни корелира с данни на автори, изследвали по-големи групи (24).

Наличие на повишен титър на антитела срещу АцХР, при жени, с генерализирана форма, е установен в 73% (43 болни), докато в 27% (16 болни) е в норма. При мъжете, в 100% от болните са повишени гореспоменатите антитела, в различна степен. Зависимост между клиничната находка при генерализирана форма на миастения гравис и титъра антитела срещу АцХР не се доказа на базата на наблюдавания клиничен ход на заболяването, нито на базата на приложен статистически анализ. Отчитайки разнообразната етиопатогенеза при миастения гравис, този резултат не е изненадващ. Около 60% от пациентите с тази форма са в стадий IIA или IIB според класификацията на Осерман, което корелира с данни на други автори (25).

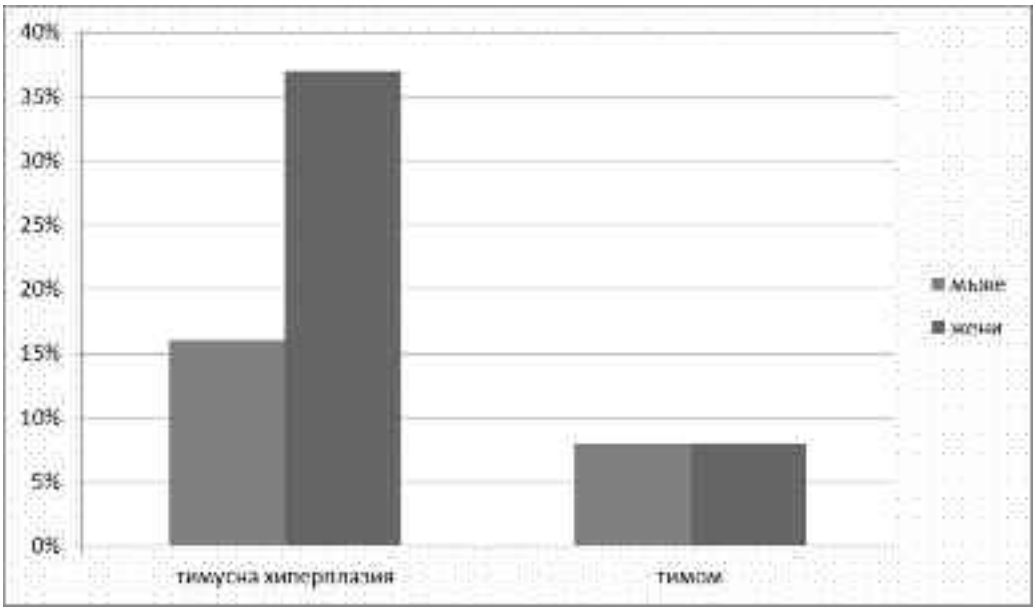
Лечението при тях се основава на класическата схема на комбинация от антихолинестеразни средства и кортикостероиди, евентуално в допълнение с имуносупресори, като най-честата комбинация е калимин и преднизолон. Поради наличие на противопоказания някои от тях са само на симптоматично лечение с антихолинестеразни средства.

Интересна група са пациентите с миастения гравис генерализирана форма, в серума на които не се доказват антитела срещу АцХР (26). В нашата група болни с генерализирана форма на МГ, серонегативни са - 27%, всички, от които са жени. При 31% (6 болни) от тях, в серума намираме друг вид антитела, анти-МуСК антитела. Касае се за 6 жени, на средна възраст при начало на заболяването вариращи от 4 до 66 години, средно 35,2 (±22) години. Прави впечатление, че възрастта на начало на заболяването варира в много широки граници, като е налице тенденция за по-ранно начало спрямо подформата , при която антителата срещу АцХР се позитивират.

Клиничната картина при тези болни се отличава фе-



Фиг. 2 Честота на едностранната и двустранна хипофункция на ЕОМ, при болни с миастения гравис (в проценти).



Фиг. 3 Честота на тимусна хиперплазия и тимом при пациенти с генерализирана форма на миастения гравис (в проценти).

нотипно от другите случаи на това заболяване, като се характеризира с неврофталмологични и булбарни прояви, които персистират дълго време, по-чести периоди на влошаване на миастенната симптоматика и склонност към дихателни кризи.

В тази малка, но специфична група, само при една от пациентките, заболяването дебютира с неврофталмологична симптоматика, изразена в спадане на клепача и двойно виждане, към която, в рамките на месец, без терапия, се добавят признаци на генерализиране на заболяването с типичните симптоми за тази подформа - слабост в шийните мускули, „падане“ на главата и слабост в проксималните мускули на ръцете и краката. При останалите пациенти в тази обособена група, началото е по-типично, съчетани са неврофталмологични признаци и генерализирана мускулна слабост, предилекционно проявена като слабост в шийните и проксималните мускули, повече за горни крайници.

Отличителна е и разликата в терапията, като в случаите, при липса на противопоказания предимно се използва комбинация от антихолинестеразни средства в допълнение с кортикостероиди или имуносупресори, поради незначителното повлияване само от антихолинестеразни препарати.

Анализирайки влиянието на терапията при очна форма на заболяването относно превенция на прогресията към генерализирана форма, пациентите които са били на лечение само с антихолинестеразни препарати (калимин или местинон) са общо 37, а тези без терапия са 8 - общо 45 болни . Пациентите, които са лекувани с кортикостероиден курс по възходяща схема от 20 до120 мг и след това титриране до минимално ефективна доза, най-често 15-30 мг дневно или алтернативно през ден, в рамките на поне 4 месеца или поддържаща доза (15-30мг/дн или алтернативно през ден) за минимум 2 години са общо 28 в групата с очна форма на миастения гравис.

От общо 73-ма болни, които са били с очна форма в началото на своето заболяване, 31, 5% са преминали в генерализирана форма, като 80% от тях в рамките на първите 2 години от началото на заболяването. Други автори съобщават проценти вариращи от 50 до 80% за пациенти, при които е наблюдавана прогресия от очна към генерализирана форма на заболяването, което може да се обясни с различия в лечението, което при очната форма е все още дискутабилно (27).

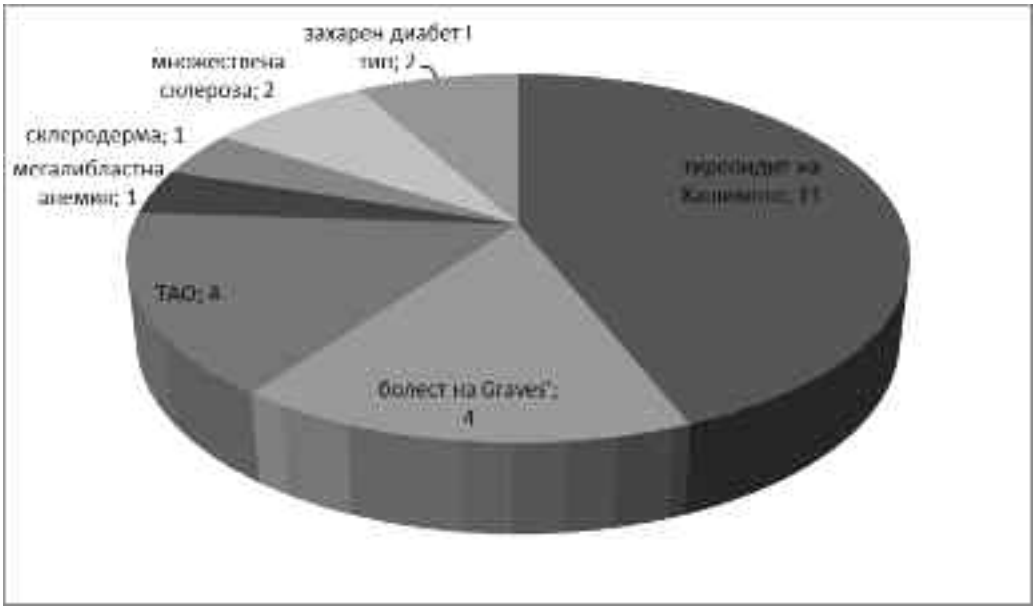
Използвахме статистически метод χ, за да установим има ли взаимовръзка терапията при пациентите с очна форма и времето, за което наблюдаваме прогресията на заболяването до генерализирана форма. При анализ на клиниката при пациентите (23 болни), преминали от очна в генерализирана форма установихме, че при пациентите, които са били на терапия с антихолинестеразни средства процентът на преминалите в генерализирана форма е 46, 7% в рамките на първите 2 години, докато при тези на комбинация от преднизолон и калимин процентът е далеч по-малък - 7%. Установихме статистически значимо, че сред пациентите с очна форма, в чиято терапия е бил включен кортикостероиден курс са прогресирали до генерализирана форма значително по-рядко, $p=0,004$, в сравнение с тези само на лечение с калимин или без терапия. Данните корелират с идентични находки при други автори (28).

Безспорна е ролята на кортикостероидите за повлияване клиничния ход на заболяването, като липсата на каквато и да е терапия може да увеличи вероятността за прогресиране на заболяването и тя да се наблюдава в по-голям процент, 80-90% от случаите (29, 30).

Анализирахме връзката между титъра на антителата срещу ацетилхолиновия рецептор и формата на заболяването в момента и установихме, че при пациенти, при които тези антитела липсват или титъра им е под 10 nmol/l (при норма 0,4 nmol/l), по-често ($p<0,05$) са с очна форма на заболяването. По-високите нива на тези антитела са по-характерни за генерализираната форма на заболяването, без да се потвърждава пряка зависимост с тежестта на клиничната симптоматика.

Не се установява връзка между титъра на антитела срещу АцХР и времето за възникване на генерализирана симптоматика, т.е нивото им не може да бъде сигурен прогностичен белег, а по-скоро ориентировъчен.

Не съществуват сигурни признаци, наличието на които да въздейства за генерализиране на симптомати-



Фиг. 4 Брой пациенти с миастения гравис и с други автоимунни заболявания

ката при първоначално очна форма, макар че сред нашите пациенти, някои прояви правят впечатление. Към тях се отнасят наличие на патология на тимуса, на антитела, различни от тези срещу АцХР, като МуСК например, други автоимунни заболявания, както и липсата на терапия.

В изследваната кохорта болни наблюдаваме висока честота на асоцииране на миастения гравис с други автоимунни заболявания – в 24% от болните, което е във връзка с автоимунния характер на заболяването.

Най-често миастения гравис е в комбинация със заболявания на щитовидната жлеза - тиреоидит на Хашимото (7,6%) и болест на Graves' (2,7%). В 3,5% от пациентите, е налице хипотиреоидизъм с неизяснена етиология към момента на публикация на статията.

Интересна група болни (3%) са тези, при които е налице конкомитентност на миастения гравис очна форма с тироид-асоциирана офталмопатия (ТАО). Пациентите, са проследени за период от 1 до 3 години, като запазват локалната очна форма на заболяването и прогресиране на симптоматиката не се наблюдава.

Други автоимунни заболявания, които са налице сред пациентите с миастения гравис, но с по-малка честота са: мегалобластна анемия и склеродерма – в 1% от пациентите, множествена склероза и захарен диабет I тип – 1,4%.

В 2,7% се касае за злокачествено новообразование, извън тимуса и в 6,9% за тимом.

Данните, са представени схематично на фиг. 4 по-долу.

Както се вижда от фиг. 4, в нашата група болни, миастения гравис най-често се асоциира с автоимунни заболявания на щитовидната жлеза, като в най - голям процент от случаите се касае за тиреоидит на Хашимото. Честотата на тези заболявания при други изследвани групи с миастения гравис е сходна (31, 32, 33).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Най-висока честота на пациентите с прогресиране на заболяването от очна към генерализирана форма е налице в първите две години от началните прояви, след това честотата намалява. Ако симптомите останат локализирани само в очните мускули за повече от две години, то вероятността за преминаване в генерализирана форма намалява.

При болни с нисък титър антитела срещу АцХР и липса на тимусна патология се наблюдава по-благоприятен ход на болестта. Преобладава очната форма на миастения гравис, която в при голяма част от болните не преминава в генерализирана форма. Болните с МуСК антитела в по-голям процент дебютират с генерализирана симптоматика. При тях невроофталмологичните симптоми са съпътстващи на фона на други неврологични признаци.

С най-добра прогноза за хода на заболяването са пациентите, при които титъра на АцХР антитела е нисък, липсват МуСК антитела, както и липсва патология на тимусната жлеза. Голямата клинична хетерогенност на миастения гравис рефлектира върху различията в лечението, което трябва да бъде индивидуализирано при всеки отделен пациент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. The Lancet, 357, 2001, 9274: 2122-28.
2. Conti-FineBM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest,116, 2006, 11: 2843-54.
3. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to Lipoprotein-Related Protein 4 in Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis. Arch Neurol. 69, 2012, 4: 445-51.
4. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y et al. Three Types of Striational Antibodies in Myasthenia Gravis. Autoimmune Diseases. 2011, 7 : Article ID 740583.
5. Aarli JA. Titin, thymoma, and myasthenia gravis. Arch. Neurol. 58, 2001, 6: 869-70.
6. Faruggia M. Myasthenic syndromes. J R Coll Physicians Edinb.. 41, 2011, 1: 43-7.
7. Hake A, Kaminski HJ. Ocular Myasthenia Analysis of Diagnostic and Treatment Options. Autoimmune Disorders - Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights. D. F. Huang, Ed., Shanghai, 200040, China, InTech China, 2011, pp. ISBN: 978-953-307-653-9.
8. Khanna S, Porter JD. Conservation of synapse-signaling pathways at the extraocular muscle neuromuscular junction. Ann N Y Acad

Sci. 956, 2002, 394-96.
9. Kaminski HJ, Li Z, Richmonds C et al.Complement regulators in extraocular muscle and experimental autoimmune myasthenia gravis. Exp Neurol. 189, 2004, 2: 333-42.
10. Kusner L, Puwanant A, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnosis,treatment, and pathogenesis. Neurologist. 12, 2006, 5: 231-39.
11. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol. 60, 2003, 2: 243-48.
12. Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 62, 1997, 2:156-62.
13. Turner C. A review of myasthenia gravis: Pathogenesis, clinical features and treatment. Current Anaesthesia& Clinical Care. 18, 2007,1: 15-23.
14. Conti-Fine BM, Milani M, Wang W. CD4+ T Cells and Cytokines in the Pathogenesis of Acquired Myasthenia Gravis. Annals of the New York Academy of Sciences. 1132, 2008, 193-209.
15. Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, et al. The thymus in myasthenia gravis: Site of "innate autoimmunity". Muscle and Nerve. 44, 2011, 4: 467-84.
16. Cavalcante P, Bernasconi P, Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. Current opinion in neurology. 25, 2012, 5: 621-9.
17. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. J Clin Oncol. 17, 1999, 2280-9.
18. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, et al. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. 2011. [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3189457/. [Accessed 5 October 2011].
19. Provenzano C, Marino M, Scuderi F, et al. Anti-acetylcholinesterase antibodies associate with ocular myasthenia gravis.Journal of neuroimmunology. 218, 2010, 1-2: 102-6.
20. Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat.Med. 7, 2001, 3: 365-68.
21. Shiraishi H, Motomura M, Yoshiruma T, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. Ann Neurol. 57, 2005, 2: 289-93.
22. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle & nerve. 44, 2011, 1: 36-40.
23. Evoli A, Lindstrom J. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: another step toward solving mystery? Neurology. 77, 2011,20: 1783-84.
24. Tsinzerling N, Lefvert AK , Matell G, et al. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 78, 2007, 10: 1109-12.
25. Aurangzeb S, Tariq M, Irshad M, et al. Relationship between Anti-Acetylcholine Receptor Antibody Titres. J Pak Med Assoc. 59, 2009, 5: 290-92.
26. Richman DP. Antibodies to Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Seronegative Myasthenia Gravis. Arch Neurol. 69, 2012, 4: 434-35.
27. Kupersmith MJ, Moster M , Bhuiyan S, et al. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. Arch Neurol. 53, 1996, 8: 802-04.
28. Zach H, Cetin H, Hilger E, et al. The effect of early prednisolone treatment on the generalization rate in ocular myasthenia gravis. European Journal of Neurology. doi: 10.1111/ene.12057. [Epub ahead of print], 2012.
29. Papapetropoulos TH, Ellul J,Tsibri E. Development of generalized myasthenia gravis in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neuro. 60, 2003, 1491–92, 2003.
30. Mee J, Paine M , Byrne E, et al. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. J Neuroophthalmol.. 23, 2003, 251–55.
31. Kupersmith MJ. Does early treatment of ocular myasthenia gravis with prednisolone reduce progression to generalized disease? Journal of Neurological Sciences. 217, 2004, 2: 123-24.
32. Mamarabadi M, Razjouyan H, Moghaddasi M. Hypothyroidism, the main thyroid dysfunction in Iranian patients with myasthenia gravis: a case serie. Iranian Journal of Neurology.10 , 2011, 1-2: 22-25.
33. Gursoy H, Cakmak I , Yildirim N, et al. Presumed isotretinoin-induced, concomitant autoimmune thyroid disease and ocular myasthenia gravis: a case report. Case Rep Dermatol. 4, 2012, 3: 256-60.

ОПТИЧНО-КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА С ОСТЪР ОПТИЧЕН НЕВРИТ

З. Владимирова, С. Чернинкова

/Клиника по нервни болести, УМБАЛ "Александровска", София/

SUMMARY

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITH ACUTE OPTIC NEURITIS

Z. Vladimirova, S. Cherninkova
/Clinic of Neurology, University Hospital "Alexandrovska", Sofia/

Purpose. To establish the applicability and precision of OCT in patients with multiple sclerosis (MS) with acute optic neuritis (ON) through the determination of the thickness of specific retinal layers, which are damaged by the processes of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis.

Material. We have examined 20 MS patients (11 women and 9 men with a mean age of 27.65 ± 7,07 years) with acute form of optic neuritis, diagnosed at the Neuroophthalmology office of the Clinic of Neurology, University Hospital "Alexandrovska". The results were compared to the ones of 25 healthy volunteers (mean age 31,24 ± 6,75 years) with no ocular diseases and no refraction disorders of more than ± 2 dpt.

Methods. A set of neuroophthalmological examinations was performed on all patients: determination of the visual acuity, examination of the low contrast visual acuity with the Pelli-Robson test, examination of the color vision with the Ishihara tables, oculomotor movements testing and ophthalmoscopy, and a large part of the patients have also had visual evoked potentials (VEP) testing and visual filed testing via computer perimetry. OCT examination was carried out in all patient with a FD-OCT unit

(RTVue-100; software 4.0.0.143; Optovue), using programs for determination of the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and of the volume of the ganglion cell layer in the macular region.

Results and conclusion. With the performed OCT examinations we found changes in RNFL thickness and in the macular ganglion cell layer in the eye with ON in almost all MS patients in comparison to the same data in healthy volunteers and in the healthy eye. In a small part of the patients we found increased total retinal thickness due to the swelling changes in the optic nerve area in the acute stage in the patients with papillitis. In most patients we found thinning of the RNFL layer, with the changes observed being less marked than these in patients with ON in the past (more than 6 months ago), which is probably due to the time necessary for the development of such atrophic changes.

KEY WORDS: Multiple sclerosis, optic neuritis, optical coherence tomography.

РЕЗЮМЕ

Цел. Да се определи приложимостта на оптично-кохерентна томография (ОСТ) при пациенти с множествена склероза (МС) с остър оптичен неврит (ОН) чрез определяне на дебелината на конкретни слоеве на ретината, които се увреждат от процесите на демиелинизация и невродегенерация при множествена склероза.

Материал. Изследвани са 20 пациенти с МС (11 жени и 9 мъже на средна възраст 27,65 год. ± 7,07) с акутна форма на оптичен неврит, диагностицирани в невроофталмологичен кабинет на Клиника по нервни болести на УМБАЛ "Александровска". Получените резултати са съпоставени с тези на 25 здрави доброволци (средна възраст 31,24 год. ± 6,75), при които не е налице никакво очно заболяване и без рефракционни нарушения, превишаващи ± 2 dpt.

Методи. При всички пациенти са проведени набор от невроофталмологични изследвания: определяне на зрителна острота, изследване на нискоконтрастна зрителна острота с тест на Pelli-Robson, изследване на цветно зрение с таблиците на Ishihara, изследване на окуломоториката и офталмоскопия, а при голяма част от болните са проведени и изследване на зрителни евокирани потенциали и на зрителното поле чрез компютърна периметрия. При всички пациенти е извършено ОСТ изследване с FD-OCT апарат (RTVue-100; софтуер 4.0.0.143; Optovue) с използване на програми за определяне на дебелината на невро-фибрилерния слой на ретината (RNFL) и на обема на ганглийния клетъчен слой в областта на макулата.

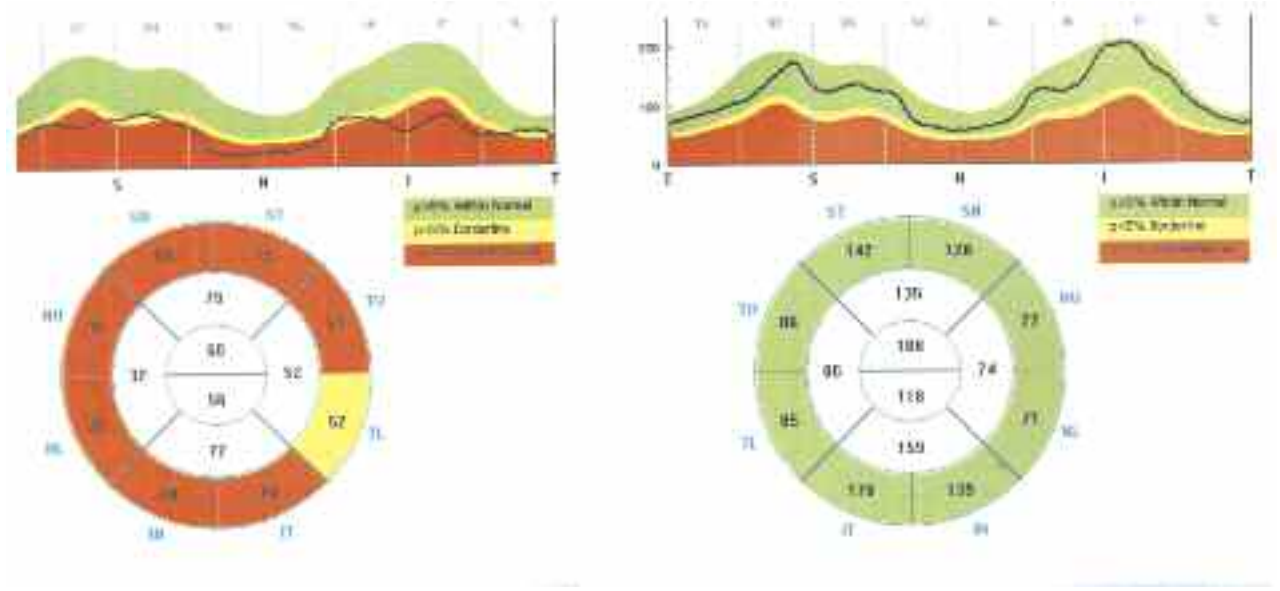
Резултати и заключение. С проведените ОСТ изследвания открихме промени в дебелината на RNFL и макулния ганглиен клетъчен слой в окото с ОН при почти всички пациенти с множествена склероза в сравнение със съответните данни за незасегнатото око и при здравите доброволци. При малка част от пациентите се наблюдава увеличена обща дебелина на ретината поради наличните оточни промени в областта на зрителния нерв в острия стадий при пациентите с папилит. При повечето пациенти е налице изтъняване на RNFL, като обаче наблюдаваните промени са по-слабо изразени, отколкото при пациенти с ОН в миналото (преди повече от 6 месеца), което най-вероятно се дължи на времето, необходимо за развитие на подобни атрофични промени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Множествена склероза, оптичен неврит, оптично-кохерентна томография.

ВЪВЕДЕНИЕ

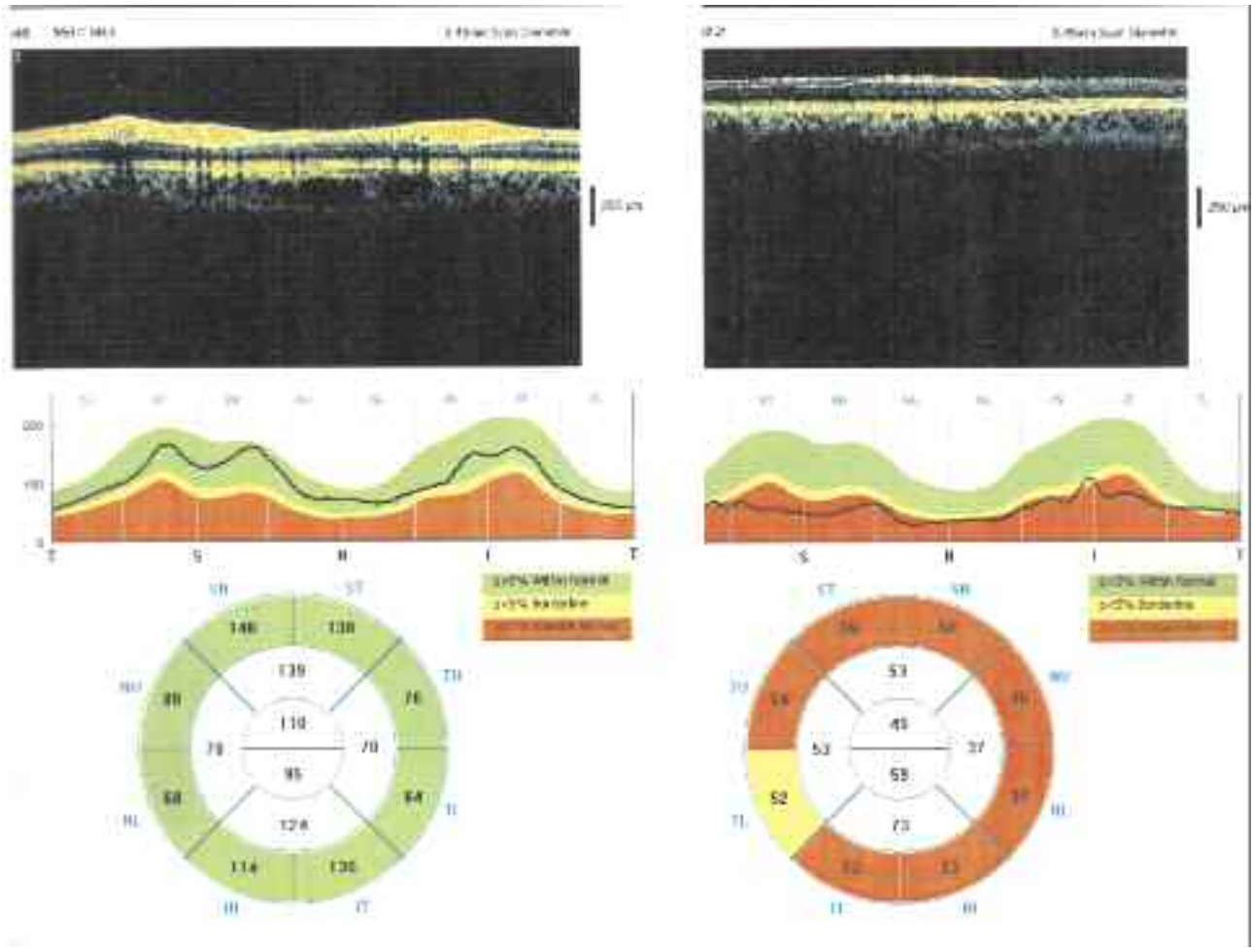
Оптично-кохерентната томография (ОСТ) е безконтактен и неинвазивен метод с висока разделителна способност, позволяващ послойно изследване на структурата на ретината и на отделните ѝ зони (напр. зрителен нерв и макула), определяне на дебелините на слоевете в микрони и прецизно количествено проследяване на развитието на патологични промени в тях. Въведена за първи път от Huang et al. (7) през 1991 г., напоследък тя навлиза в различни сфери на медицината, като се използва най-вече в офталмологията за диагностика и наблюдение на хода на различни заболявания (глаукома, травматична оптична невропатия, макулна дегенерация, диабетна ретинопатия и т.н.) (11,12). Принципът на работа на ОСТ е сходен с този на ехографията, с разликата, че вместо ултразвук се използва светлина – измерват се интензитетът и забавянето на светлината, отразена от очното дъно. Светлината в случая се генерира от нискокохерентен лазер, преминава през устройство, което я разделя на два еднакви кохерентни лъча, и единият от тях се насочва към огледало, поставено на определено разстояние (референтен канал), а другият се насочва към изследваните тъкани. Лъчът, който се отразява в огледалото, има познато закъснение, а тъканите, след отразяване на лъча в тях, генерират множество ехо сигнали с различни закъснения. След това двата лъча отново преминават през устройството, което ги е разделило, и започват да интерферират помежду си, като тази интерференция се измерва с помощта на фотодетектор. В първите ОСТ апарати, т. нар. Time-Domain OCT (TD OCT), положението на огледалото се променя за всяко сканиране, за да бъде разстоянието равно на това до съответните изследвани структури. Това механично придвижване на огледалото забавя скоростта на сканиране и тя е до 400 скан./сек. За разлика от тези апарати, при използвания от нас ОСТ апарат се използва нова концепция, наречена Spectral-Domain/ Fourier-Domain OCT (SD/FD OCT). За първи път SD-OCT е въведен през 2002 г. (21) и при него се оценява не закъснението на ехото от тъканите, а промяната в честотния спектър на светлината, отразена от тях. Тук огледалото не се движи, а е на фиксирано разстояние. Детекторите на апарата са чувствителни към различни честоти и улавят отразените ехо сигнали от тъкани с различна дълбочина, след което те се обработват с помощта на математическа функция трансформация на Фурие за времево-честотен анализ. Това осигурява много по-висока скорост на изследването - 26 000 скан./сек. Благодарение на тази висока скорост се постига независимост на изследването от фините очни движения и много ниско ниво на възникване на артефакти (8). С разделителната си способност от 5 микрона, апаратът позволява слоевете на ретината да се изобразяват in vivo по подобие на хистологичен срез.

През последното десетилетие се провеждат множество изследвания, свързани с приложимостта на ОСТ при пациенти с множествена склероза (МС) с цел да се определи стойността на метода като инструмент за оценка на промените, настъпващи в окото при оптичен неврит в остър стадий и с различна давност след това, както и на засягането на задните зрителни пътища от процеса на демиелинизация. Морфологичните промени, открити с помощта на изследването, могат да служат като прогностичен маркер за клиничното възстановяване на зрителните функции, което е от съществено значение за качеството на живот на пациентите с МС. За разлика от магнитно-резонансното изследване на мозъка



Ляво око **Дясно око**

Фиг. 1
Изследване на дебелината на невро-фибрилерния слой на ретината (RNFL) при пациент с тежък остър оптичен неврит в ляво око; вдясно се вижда незасегнатото око с нормална дебелина на RNFL.



Ляво око **Дясно око**

Фиг. 2
Изследване на невро-фибрилерния слой на ретината (RNFL) при пациент с тежък остър оптичен неврит в дясно око; вляво се вижда незасегнатото око с нормална дебелина; на илюстрациите горе се виждат in vivo срезове през измерваните ретинни слоеве, а по-долу е показана разгърната диаграма с дебелина по сектори от темпоралните зони през горните, назалните, долните и отново до темпоралните.

и зрителните нерви, ОСТ дава възможност да се изследва структура в ЦНС, състояща се от изолирани аксони (понеже аксоните в RNFL не са миелинизирани) (6). В няколко проучвания вече е доказано намаляването на общата средна дебелина на RNFL при МС и по-специално - при остър оптичен неврит (14,19). Някои автори намират изследването на обема на ганглийния клетъчен комплекс (GCC) (като начин за количествено определяне на загубата на неврони в ретината) за по-добре корелиращ с нарушените зрителни функции (4,17,20).

Цел. Целта на нашето изследване е да се определи приложимостта на оптично-кохерентната томография за оценяване на зрителните нарушения при пациенти с МС с остър оптичен неврит и да се измери дебелината на слоевете на ретината, които се увреждат от процесите на демиелинизация и невродегенерация при множествена склероза.

Материал. Изследвани са 20 пациенти с МС (11 жени и 9 мъже на средна възраст 27,65 год. ± 7,07) с остър оптичен неврит, диагностицирани в невроофталмологичен кабинет на Клиника по нервни болести на УМБАЛ "Александровска". Получените резултати са съпоставени с тези на 25 здрави доброволци (средна възраст 31,24 год. ± 6,75), при които не е налице никакво очно заболяване и без рефракционни нарушения, превишаващи ± 2 dpt.

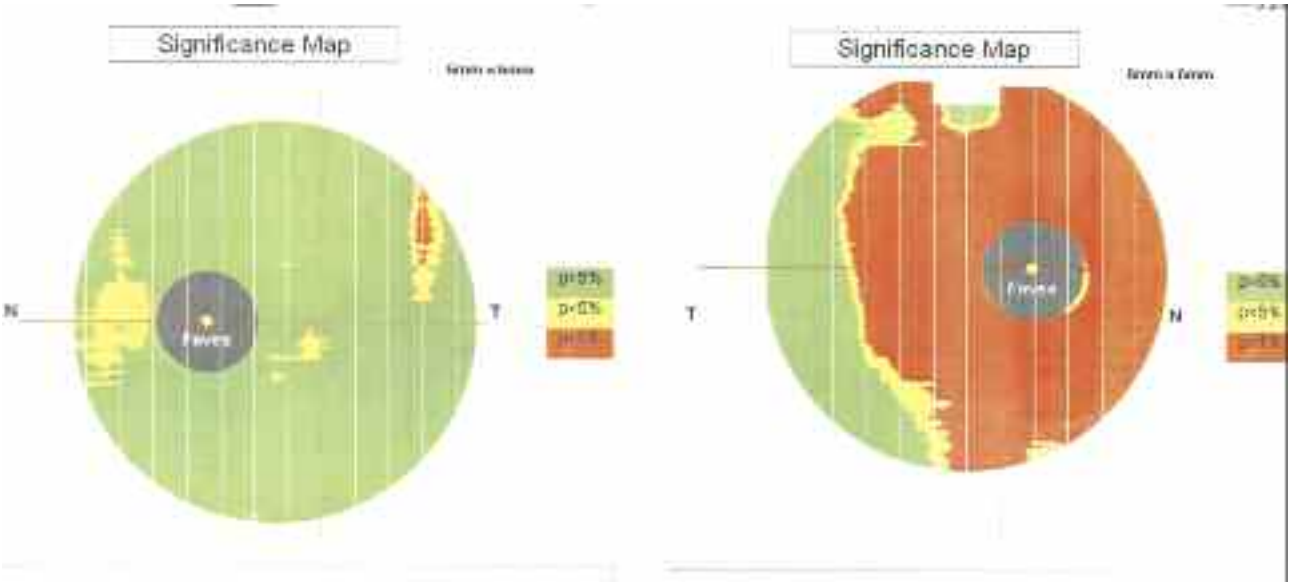
Методи. При всички пациенти е проведен пълен набор от невроофталмологични изследвания: определяне на зрителна острота, изследване на нискоконтрастна зрителна острота с тест на Pelli-Robson, изследване на цветно зрение с таблиците на Ishihara, изследване на окуломоторика и офталмоскопия, а при почти всички болни са проведени и изследване на зрителни евокирани потенциали и на зрителното поле чрез компютърна периметрия. При всички пациенти е извършено ОСТ изследване с FD-OCT апарат (RTVue-100; софтуер 4.0.0.143; Optovue) с използване на програми за определяне на дебелината на невро-фибрилерния слой на ретината (RNFL) и на обема на ганглийния клетъчен слой в областта на макулата. Изброените по-горе диагностични методи са използвани за диагностицирането на остър оптичен неврит. Анализът на тези методи не е обект на настоящата статия, която се фокусира върху ОСТ находката на пациентите.

Оптичен неврит (ОН) е термин, използван за обозначаване на възпалението на зрителния нерв, което може да има голям брой възможни причини и често при даден пациент не може да се определи конкретната етиология (вирусна инфекция, травма, автоимунни заболявания и т.н.) Най-честият механизъм на развитие на оптичния неврит е демиелинизация на зрителния нерв. При липса на симптоми на МС или друго системно заболяване, оптичният неврит се обозначава като "идиопатичен изолиран". Най-често, обаче, се наблюдава като част от симптоматиката на множествената склероза, като до 50% от пациентите имат загуба или намаление на зрението като първоначален симптом на МС, а до 80% развиват някаква степен на засягане на зрението в хода на заболяването си (9,10,18).

Клиничната картина на оптичен неврит може да включва различни симптоми - загуба или намаляване на зрението с остро начало или (по-рядко) по-бавно постепенно развитие в рамките на няколко дни и болка, която възниква или става по-силна при движение на очните ябълки (2). Според Fazzone et al. (5) наличието на болка при ОН се определя от обхванатите от лезията структури - с много силна болка при локализация на плаката на демиелинизация в интраорбиталната част на зрителния нерв и много по-слаба и дори липсваща болка при лезии на интраканаликулярния и интракраниалния сегмент. При обективно изследване най-често се намират намалена зрителна острота (от леко намаление до тежко засягане с единствено налична перцепция на светлина), дефекти в зрителното поле (най-често централни или парацентрални скотоми, аркуатни, алтитудинални, квадрантни - пълни и непълни дефекти, а също и концентрично стеснение на границите на зрителното поле), релативен аферентен зеничен дефект (отслабена реакция на светлина до пълна липса на такава при тежък ОН), нарушение на цветното зрение (изследвано с таблиците на Ishihara) и на нискоконтрастната зрителна острота (изследвана с тестa на Pelli-Robson (3,15). Тестването на нискоконтрастна зрителна острота е един от най-чувствителните методи за откриване на зрителни нарушения при тези пациенти, като то се извършва както бинокуларно, за да се провери общото ниво на зрението, така и за двете очи поотделно, за да се определи функционирането на всеки зрителен нерв (13,16). Изследването на очните дъна много рядко показва някакви промени поради локализацията на възпалителния процес зад очния булб (в над 90% от случаите се касае за ретробулбарен неврит). При доста по-рядко наблюдаваната форма на папилит (преден оптичен неврит) е налице хиперемия и лекостепенен оток на папилата на нерва с воалирани граници. При част от пациентите е налице и темпорална или дифузна бледост на папилата (частична атрофия), която е симптом на преживян в миналото оптичен неврит, въпреки че много пациенти нямат ясни анамнестични данни за такъв.

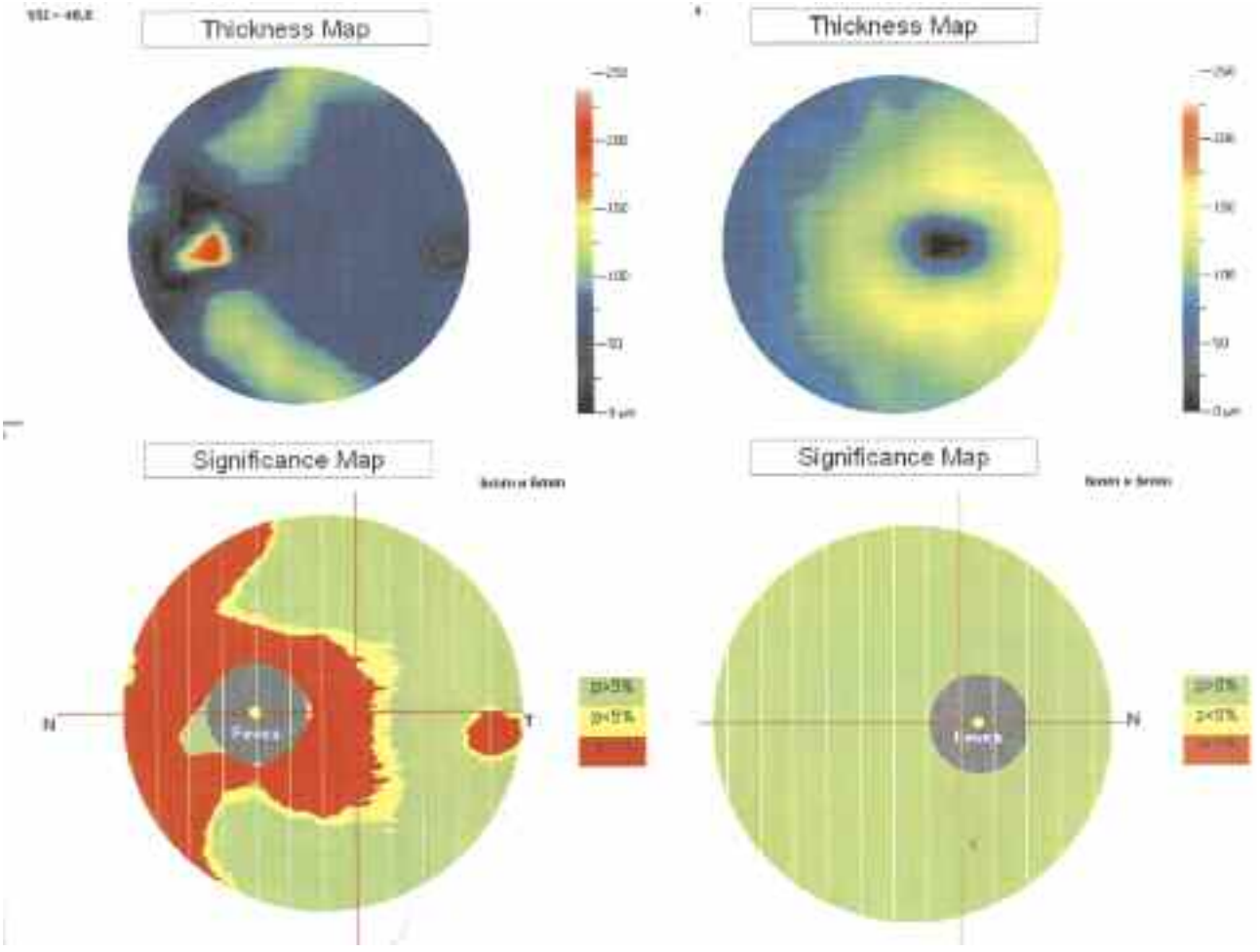
Резултати и заключение. При изследваните от нас пациенти с остър оптичен неврит установихме отчетливо намаление на дебелината на RNFL и на GCC на окото с възпален очен нерв в сравнение с тези на незасегнатото око. Средната дебелина на RNFL в окото с ОН на изследваните от нас пациенти е 85,24 μm, докато тази в незасегнатото око е 98,17 μm. За дебелината на ганглийния клетъчен слой (GCC) стойностите са съответно 87,66 μm за окото с ОН спрямо 91,53 μm за незасегнатото око. Налице е и разлика в дебелината спрямо същите показатели при изследваните здрави доброволци (Табл. 1). При контролната група средната дебелина на RNFL е 106,7 μm, а на GCC – 100,6 μm. При сравнение с показателите при пациенти с преживян в миналото (преди повече от 6 месеца) оптичен неврит, обаче, се оказва, че промените при острия ОН са по-слабо изразени, може би поради факта, че е необходимо време за развитие на такива атрофични изменения. При проследяване на тези пациенти няколко месеца по-късно вече се визуализират по-тежки дегенеративни промени в изследваните параметри. От друга страна, при пациенти с остър преден оптичен неврит (папилит) се установява по-голяма дебелина на слоевете, поради наличния оток в областта на папилата на нерва (при изследвана от нас пациентка с папилит дебелината на RNFL в засегнатото око е 176 μm спрямо 81 μm в незасегнатото око. По-долу са дадени примери на изследвания с програми за RNFL (Фиг. 1 и 2) и GCC (Фиг. 3 и 4) при пациенти с остър ретробулбарен оптичен неврит.

Намерените от нас находки не показват пълна корелация с клиничната симптоматика, която често е много тежка (до почти пълна загуба на зрение с перцепция на светлина), най-вероятно поради факта, че е необходимо време за развитието на описваните от нас атрофични изменения. При проследяване в динамика на изследваните болни, в повечето случаи такива дегенеративни промени



Ляво око **Дясно око**

Фиг. 3
Карта на дебелината на ганглийния клетъчен слой (GCC) при пациент с тежък остър оптичен неврит в дясно око (областите, обозначени в зелено са с нормална дебелина, в жълто - гранични стойности, а тези в червено – с изтъняване).



Ляво око **Дясно око**

Фиг. 4
Изследване на GCC при пациент с акутен оптичен неврит вляво; на снимките се вижда намаляване на дебелината на слоя в лявото око за разлика от нормалната дебелина в незасегнатото око.

се намират след повече от 6 месеца от острия оптичен неврит.

Описаните от нас находки съответстват на съобщените в литературата данни от проведени досега проучвания за приложението на ОСТ при пациенти с МС, при които се открива намаление на дебелината на RNFL и GCC в диапазона 5-40 микрометра, със средна загуба на дебелина 20,38 μm (данни от проведени в последните няколко години проучвания за приложение на ОСТ при множествена склероза, които са обобщени от нас в обзорна статия (1,4,6,19,22).

В заключение може да се каже, че ОСТ демонстрира висока стойност като диагностичен метод за изследване в реално време и проследяване на хода на измененията в морфологичните показатели за увреждане на ретината при остър оптичен неврит, корелиращи с клиничните симптоми за нарушение на зрителните функции.

Табл. 1 Сравнение на дебелината на RNFL и GCC между окото с ОН и незасегнатото око на МС пациенти с остър оптичен неврит и на здрава контролна група

	Око с остър оптичен неврит на пациенти с МС, средно (n = 20)	Незасегнато око на пациенти с МС, средно (n = 20)	Контролна група (n = 25)
RNFL	85,24 μm (± 27,02 μm)	98,17 μm (± 13,97 μm)	106,7 μm (± 12,02 μm)
GCC	87,66 μm (± 13,10 μm)	91,53 μm (± 9,02 μm)	100,06 μm (± 7,17 μm)

Литература:

1. Владимирова З., Чернинкова С. Оптично-кохерентна томография при множествена склероза, 2012,12, 1:1-5
2. Оскар А., Чернинкова С. Анализ на клиничния профил на пациенти с акутна форма на оптичен неврит. Българска Неврология, 2008, 8, 2:68-71.
3. Baier M., Cutter G., Rudick R., et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. Neurology 2005; 64:992-995.
4. Burkholder B., Osborne B., Loguidice M., et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66(11):1366-1372.
5. Fazzone H., Lefton D., Kupersmith M. Optic neuritis: correlation of pain and magnetic resonance imaging. Ophthalmology 2003; 110:164-169.
6. Fisher J., Jacobs D., Markowitz C., et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Opthalmology 2006; 113:324-332.
7. Huang D., Swanson E., Lin C., et al. Optical coherence tomography. Science 1991; 254:1178-1181.
8. Huang D., Tan O. RTVue Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Primer Series: Vol. III Glaucoma:3-5, 2009.
9. Leibowitz U., Alter M. Optic nerve involvement and diplopia as initial manifestations of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1968; 44:70-80.
10. McDonald W., Barnes D. The ocular manifestation of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. J Nerol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 747-752.
11. Medeiros F., Moura F., Vessani R., et al. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2003; 135:406-408
12. Monteiro M., Leal B., Rosa A., et al. Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. Br J Ophthalmol 2004; 88:896-899.
13. Newman N., Wolfe J., Stewart M., et al. Binocular visual function in patients with a history of monocular optic neuritis. Clin Vis Sci 1991; 6:95-107.
14. Parisi V., Manni G., Spadaro M., et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40:2520-2527.
15. Regan D., Silver R., Murray T. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis - hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test. Brain 1977; 100:563-579.
16. Rubin G., Munoz B., Bandeen-Roche K., et al., SEE Project Team. Monocular versus binocular visual acuity as measures of vision impairment and predictors of visual disability. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41:3327-3334.
17. Saidha S., Syc S., Durbin M., et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. Mult Scler. 2011; 17(12):1449-1463.
18. Sorensen T., Frederiksen J., Bronnum-Hansen H., et al. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, longterm survey. Neurology 1999; 53:473-478
19. Trip S., Schlottmann P., Jones S., et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. Ann Neurol 2005;58:383-391.
20. Walter S., Ishikawa H., Galetta K., et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. Ophthalmology; 2012; 119(6):1250-1257.
21. Wojtkowski M., Leitgeb R., Kowalczyk A., et al. In vivo human retina imaging by Fourier domain optical coherence tomography. Journal of Biomedical Optics 2002; 7:457-463.
22. Zaveri M., Conger A., Salter A., et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. Arch Neurol 2008; 65: 924-928.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Звездилина Владимирова
Клиника по неврология
УМБАЛ "Александровска"
Бул. "Георги Софийски" 1
София 1431
e-mail: zvezdilina.vladimirova@gmail.com

Изследванията на пациентите с ОСТ са финансирани от МУ-София по проект Млад изследовател 8-Д/2012.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА НЕРВЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР В ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО УВРЕДЕНИ ЗРИТЕЛНИ НЕРВИ НА ЗАЙЦИ

К. Узунов[1], Л. Хараланов[2], Е. Узунова[3], Е. Мермеклиева[4], В. Дамянов[5]

[1] Неврохирургия, СБАЛСМП "Пирогов"
[2] Неврология, Национална кардиологична болница
[3] Катедра по биология, СУ "Климент Охридски"
[4] Офталмология, МБАЛ "Александровска"
[5] Неврологичен к-т, ДКЦ V

APPLICATION OF NERVE GROWTH FACTOR IN EXPERIMENTAL DAMAGED OPTIC NERVES OF RABBITS

K. Uzunov[1], L. Haralanov[2], E. Uzunova[3], E. Mermeklieva[4], V. Damyanov[5]

[1] Clinic of neurosurgery, SHATEM "Pirogov"
[2] Clinic of neurology, National Hearth Hospital
[3] Department of Biology, Sofia University "St. Kliment Ohridski"
[4] Clinic of ophthalmology, MHAT "Alexandrovska"
[5] Neurological consultation cabinet, DCC V

SUMMARY

Significant differences in regenerative capacity of central and peripheral nervous system is a reason to search a model which use methods of dosed trauma and which could help to track possibilities for regeneration. As the optic nerve contains elements of the CNS neurons, it could be most appropriate for that type of research. Our aim was to develop an operating method as an experimental model of optic nerve trauma which could test regenerator activity of optic nerves in rabbits under the influence of nerve-growth factor (NGF). Two groups of rabbits underwent original surgical method for traumatizing of the optic nerves. In the first group NGF was applied in chronic experience and in the second one only saline was administered. Dymanics of pathomorphological changes in the investigated nerves was followed on the 10th, 30th, 65th day. On the 10th day proliferation was revealed, on the 30th day-elongation of axons and on the 65th day sprouting of the axons was observed in the group treated with NGF, which results indicate unequivocal anatomical regeneration.

KEY WORDS: rabbits, NGF, regeneration, pathomorphological verification

РЕЗЮМЕ

Наличието на значима разлика в регенеративните способности на централната и периферната нервна система дава основание да се търси онзи модел, при когото използвайки методите на дозирана травма да се проследят възможностите за регенерация. Тъй като зрителният нерв има елементите на невроните на ЦНС, той е най-подходящ за този тип изследвания. Ние си поставихме за цел да разработим оперативен метод при експериментален модел за травмиране на зрителния нерв и проверка на регенераторната активност на зрителните нерви на зайци под въздействието на нервно-растежен фактор (НРФ). Използвани са две групи зайци, при които с оригинална неврохирургична методика са травмирани зрителните им нерви, като на едната от тях е приложен в хроничен опит НРФ, а на другата само физиологичен разтвор. Проследени са в динамика на 10-тия, 30-тия и 65-тия ден патоморфологичните промени на изследваните нерви. Установява се пролиферация на 10-тия ден, елонгация на аксоните на 30-тия ден и прорастване на аксоните на 65-тия ден в групата на третираните с НРФ, показваща недвусмислено начална анатомична регенерация.

КЛЮЧИВИ ДУМИ: зайци, НРФ, регенерация, патоморфологична верификация

Зрителният анализатор е една от най-сложно устроените сензорни системи при бозайниците. Разглеждайки ембрионалния произход на зрителния орган се установява, че по-голямата част от него представлява изнесена напред централна нервна тъкан (ЦНС), имаща непосредствен контакт с околната среда и приемаща директно дразнения от външния свят. Явно това се е наложило в процеса на еволюцията, поради сложната и от изключителна важност информация, постъпваща по този път. У всички гръбначни най-съществените чифтни части от органа на зрението са ретината и произлизащия от нея зрителен нерв. Събраните в papilla nervi optici неврони на ганглийните клетки на ретината преминават през lamina cribrosa на склерата, където са обвити от миелиновите си обвивки, образуват влакната на зрителния нерв. Зрителният нерв е обвит по своето протежение от обвивките на главния мозък, като непосредствено на мястото му на излизане те срастват със склерата и преминават в нея. От задния полюс на очната ябълка във вътрешността на зрителния нерв навлизат централната артерия и вена на ретината, като вмъкват част pia mater около себе си. Съдовете вървят по средата на нерва към папилата, като този факт е от голямо значение при разработване на експериментален модел на травматично увреждане на нерва. (Виж. Фиг.1)

Общият брой на невроните при човека е около 1010 и те не притежават Шванови обвивки, а са обвити от глиозна тъкан (2). Този тип миелинизация е характерна само за проводниците на централната нервна система, както и за зрителния нерв. Ето защо той не може да се разглежда като периферен нерв, тъй като по своят ембрионален произход и хистологичен строеж има характеристиката на бялото вещество ЦНС. Също така, структурите от които произлиза ретината по своя ембрионален произход също се причислява към ЦНС. Следователно, зрителният нерв се явява мост между две части на ЦНС, а не между периферен рецептор и ЦНС, т.е по-правилно би било да се говори за комисурални нервни влакна, а не за зрителен нерв. Ето защо, регенера-

цията на зрителния нерв носи свойствата на регенерацията на невроните в централната нервна система и това обяснява трудното му (най-често невъзможно) възстановяване.

Още през 1959 г. Cajal R.Y.S. обръща внимание на слабата възможност за регенерация на централната нервна система при бозайниците (цитат по Каверина В.В.,1973). От тогава до сега този факт е многократно потвърждаван в науката и практиката. Налице са голям брой и различни хипотези, които се опитват да обяснят това явление, но за сега нито една от тях не е намерила пълно потвърждение. Така например, авторите, които приемат, че е налице връзка между скоростта на процесите на дегенерация и тези на регенерация поставят въпроса, дали забавената дегенерация не е причина за слабите възстановителни процеси протичащи в невроните на ЦНС (3, 6, 8, 9, 10). Същите автори смятат, че продуктите на разпад стимулират процесите на регенерация, така както това е при низшите гръбначни. Други автори подчертават значението на трансплантанти от периферни нерви в ЦНС за възстановяването на нервната тъкан (16, 18, 19).

Налице обаче, остава факта, че има огромна разлика в регенеративните способности на централната и периферната нервна система. Например, според Van Crevel, (1958) след прерязването на периферен нерв се наблюдава рязко повишение на активността на швановите клетки. За 14 дни те нарастват 15 пъти в мястото на увредата. Разпадът на миелиновите обвивки е налице 72 часа след увредата. При някои видове може да настъпи пълна регенерация на нерва с възстановяване на функцията до четиринадесетия ден. Същите процеси са изразени в значително по-слаба степен при централните нервни влакна. Дегенерацията на зрителния нерв се проявява значително по-късно - след четвъртия ден от увредата.

Морфологичните изследвания показват, че докато при периферните нерви до третия дни след прерязването им всички влакна се намират в състояние на разпад, то в зрителния нерв въпреки прекъсването му те все още са интактни. Разпадът на миелина започва след четвъртият ден и чак между десетия и четиринадесетия ден се наблюдава пълен разпад. Резорбцията на продуктите на разпада също е забавена при зрителния нерв (4, 5). При изследвания на пролиферацията на глиалните клетки се установява нарастването им само два пъти на мястото на увредата при оптичния нерв за разлика, например, от седалищния нерв, където това е 15 пъти. Изследването на протеосинтезата при зрителния нерв чрез инкорпорация на метионин S35 в неговите белтъци при опити in vivo и in vitro показва че, тя не се повишава в сравнение с интактния нерв. В противоположност на тези данни протеинсинтезата при увреда на седалищния нерв се повишава около четвъртия ден с около 205%, а около седмият - с около 311%. (цитат по Каверина В.В., 1975).

В последните години се оформи и т. нар. невротрофична теория според, която особено значение се отдава на определени хормони или нервни медиатори които стимулират растежа и регенерацията в централната нервна система. Един от първите известни и същевременно най-важния от невротрофичните фактори е нервният растежен фактор (НРФ). Открит е през 1953 год. от Levi-Montalcini и Hamburger и е описан като стимулатор на нервния растеж. Под негово въздействие настъпва елонгация на аксоните и това се означава като вторична експресия на трофичното му действие (12). В резултат на много и различни експерименти върху ембрионални клетки, клетъчни култури, централни и периферни неврони на опитни животни с различни трофични фактори (11, 7, 14) въз основа на невротрофична теория се приемат следните постулати:

- невротрофичните фактори участват в метаболитната регулация на централната и периферна нервна системи, както при развиващите се, така и при диференцираните неврони.
- диференцираните неврони в периферната и ЦНС пряко зависят от растежните фактори при своята нормална функция и регенерация, както в норма, така и в патология.
- огромната разлика при процесите на регенерация между зрителния нерв и периферните нерви.

На базата на тези постулати можем да приемем, че ендогенният дефицит на НРФ може да доведе до невронална дисфункция и дегенерация, както и че, добавянето на екзогенни НРФ може да предотврати или да подобри заболявания на ЦНС и периферната нервна система. Също така дефицита или излишъка на растежни фактори могат да имат връзка с човешката патология. Това е от значение при изследване на процесите на регенерация на тези черепно-мозъчни нерви

До момента в достъпната за нас литература не открихме данни за регенерация на зрителен нерв при възрастни бозайници.

Ние си поставихме за цел да разработим оперативен метод при експериментален модел за травмиране на зрителния нерв и проверка на регенераторната активност на зрителните нерви на зайци под въздействието на нервно-растежен фактор.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

За да сравним ефекта на НЗФ използвахме 12 броя бели австралийски зайци със средно тегло 2550 g, SD+/- 263 g. на възраст до 2 години. Първата група, наречена "контролна" включва 6 зайци, на които е причинена двустранна ретробулбарна увреда на зрителните нерви и при тях не беше приложен НРФ. От тази група само един заек преживя след десетия ден. Преживелият заек от тази група бе жертван на десетия ден от влизането му в експеримент. Втората група, наречена "опитна" включва също 6 заека, на които е причинена двустранна предхиазмална увреда и на тях е приложен НРФ. От тази група един заек почина на осмия ден, един бе жертван на четиринадесетият ден, един на тридесетият ден и един на 65-я ден.

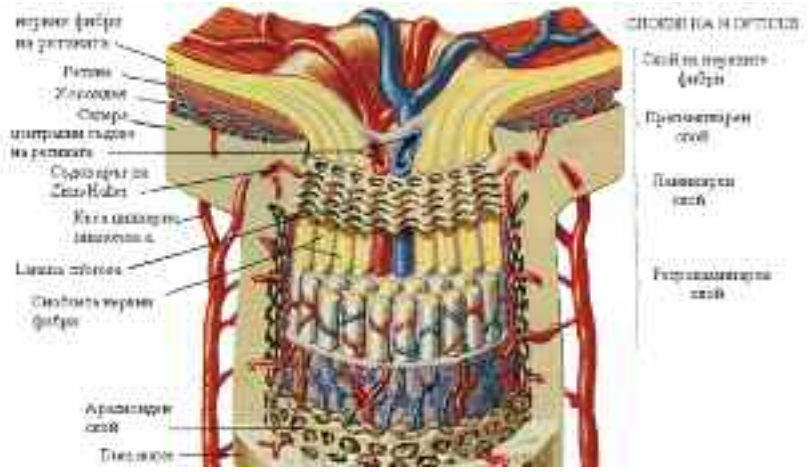
Останалите живи и във видимо добро състояние зайци след третия ден от операцията бяха разделени на две групи по метода на случайния подбор. Всяка група се състоеше от шест заека.

На всички зайци е приложена анестезиологична техника, включваща използване на комбинирана венозна анестезия от Кеталар 25 мг/кг i.v. и диазепам 3-5 мг/кг i.v. Анестетиците се въвеждаха чрез канюлиране на ушната вена на зайците.

ОПЕРАТИВНА ТЕХНИКА

Всеки заек бе положен по корем в кутия фиксатор за зайци. Главата им е в индиферентно положение.

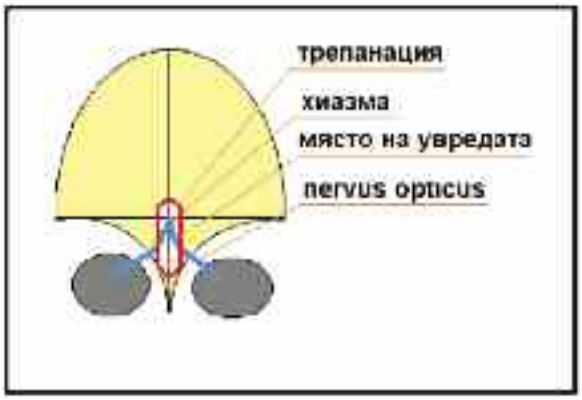
Кожата на темето се подстригва с ножица, а след това се избръсва. Следва щателна дезинфекция на оперативното поле. Прав кожен разрез в челно-теменната област, преминаващ между двете орбити. Кожата се екартира латерално. С распатор се отстранява периоста и част от мускулатурата. С високооборотно борче се



Фиг. 1. Анатомично разпределение на структурите на зрителния нерв



Фиг. 2. Оперативна постановка на заек във специален фиксатор



Фиг. 3 Схематично представяне на оперативния модел

пробива трепанационно отвърстие на 0.5 см от коронарния шев във фронтална посока и разположено върху проекцията на сагиталния шев. Същото се разширява с луер към фронтално и двустранно латерално.

Попада се върху дурата и под оптично увеличение се коагулира сагиталния синус в предната му трета с биполярна коагулация. Прави се прав разрез на дурата на мястото на коагулацията и се навлиза между двете хемисфери.

Същите се екартират латерално, посредством памучета напоени с физиологичен серум, който се поставят последователно между хемисферите, като постепенно се увеличава обемът им. Достига се базата на черепа, и следвайки нейния ход надолу и между двете хемисфери се достига до хиазмата на оптичните нерви. Последователно се налага клипс за 1 мин. на единия, а после и на другия нерв. Следва щателна хемостаза и шев на кожата над трепанацията.



Фиг. 4. На 3-тия ден на мястото на увредата се наблюдава голямо количество миелин в разпад при двете групи



А.



Б.

Фиг. 5. На 10-тия ден при контролната група нетретираният нерв е отечен и в разпад.
А. Патохистологичен поглед. Б. Макроскопски поглед



Фиг. 6. На 10-ия ден след травмата е налице увеличена пролиферативна активност



Фиг. 7. Лезията на 10-тия ден при "опитната група".



Фиг. 8. На 30-тия ден при "опитната група" се установява елонгация на аксоните

Променениям по този начин оперативен достъп, въпреки трудоемкостта си отстрани някои недостатъци на предишния модел за травматична лезия на нерва.

С травмирането на нерва предхиазмално се избягва прекъсването на централната ретинна артерия и по този начин се запазва трофиката на телата на невроните от които произлизат аксоните на зрителния нерв. Избягвайки исхемията на ретината, експерименталният модел се явява модел на чиста аксонална увреда на зрителния неврон. След оперативната интервенция, субарахноидното пространство остава свързано с подкожното, където се образува ликворна цистерна. Поради това последващите апликации на нервно растежен фактор или физиологичен разтвор става директно в ликворния ток, каквато беше и нашата цел. Двадесет и четири часа след операцията се правеше първата апликация с НРФ в доза 1 мл, равняващо се на 3 ng. Аплицирането се извършваше с игла през кожата над отстранения периорбитален хрущял. Разтвора попадаше ретроорбитално, като по вече направения по оперативен път канал достигаше до увредените влакна на нерва. Апликациите се правеха само на страната на травмирания нерв, а не на дефинитивно увредения. Тази процедура се повтаряше в продължение на един месец, през три дни, като на 30-ия, 60-тия и на 90-тия ден се регистрираха зрителни предизвикани мозъчни потенциали с електрофизиологичен контрол на регенерирането на нерва. На контролната група се апликираше чист физиологичен разтвор в същото количество и по същия начин.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ

Намираме голямата ушна вена и инжектираме анестетика. Дълбочината на анестезията се определя от наличието на защитна реакция при дразненето на корнеята.

Чрез описания оперативен достъп достигаме до оптичните нерви и същите се травмираха с поставянето

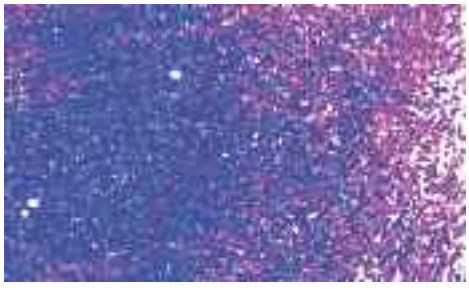


А.



Б.

Фиг. 9 При "опитната група" на 65-я ден от травмата има прорастване на аксоните и навлизането им в зоната на цикатрикса, като на места преминават през него.



Фиг. 10. Компютърна обработка при "опитна група" на 65-тия ден, показваща прорастване на миелиновите влакна през цикатрикса.

на клипс за една минута последователно на двата нерва. След излизане от анестезията се отчита зеничната реакция. При двустранно широки нереагиращи на светлина зеници опитното животно влиза в експеримент.

В продължение на три дни след оперативната интервенция инжектираме интрамускулно антибиотиците Amikacin 500 mg/дневно и Azlocilin 1g./дневно.

На опитната група след третия ден се започваше инжектирането интраликворно на нервно растежен фактор /NGF/ 2.5 S в доза 100 микрограма. Въвеждането на фактора става, като с фина спринцовка се прониква през кожата, на 0.5 см в страни от оперативният разрез.

Иглата е наклонена под ъгъл 45 градуса към разреза. Движейки иглата медиално постоянно се аспирира. В момента на влизането в контакт с ликвора, същият се аспирира в спринцовката и тогава се инжектира растежният фактор. По този начин препаратът със сигурност е апликиран в ликворното пространство. Апликациите продължаваха десет дни в спомената доза един път дневно.

За хистологично изследване се взе материал за изследване на третия ден след травмата, на десетия ден от травмата при контролната група, на 14-тия, на 30- тия и 65-тия ден от животните в опитната група., като се използвше на патохистологичната техника за проявяване на миелина.

РЕЗУЛТАТИ

Микроскопското изследване на травмираните нерви на третия ден показа добре оформена зона на увреда на мястото на травмата в двете групи. Миелиновите влакна от двете страни на травматичната зона бяха все още запазени, при започващи дегенеративни процеси в тях.

Десет дни след травмата при контролната група е налице тежка дегенерация на миелиновите влакна, разширяване на зоната на лезията, разрастване на голямо количество съединителна тъкан. Нервът макроскопски бе силно отечен с данни за разпад и загуба на анатомичната му цялост. (Виж. Фиг. 5).

При всички контроли, от които се опитахме да вземем материал за хистологично изследване между седмия и десетия ден, имаше тежък разпад на нервната тъкан при повечето до невъзможност за взимане на материал.

При зайците от "опитната група" след 10 дневно третиране с НРФ при хистологичното изследване на третираните нерви се установи увеличена пролиферативна активност в мястото на травмата. Налице са значително количество запазени влакна и от двете страни на цикатрикса. (вж. Фиг. №6).

Също така се виждаше ограничение на лезията до размерите наблюдавани още на третия ден (вж. Фиг. №7).

В "опитната група" на тридесетия ден след травмата са налице данни за елонгация на аксоните от към страната на невронните тела и прорастването им към зоната на цикатрикса без същите да преминават през него (вж. Фиг. №8).

На 65-ия ден от травмата, при хистология при нервите третирани с НРФ от зайците от "опитната група" виждаме прорастване на аксоните и навлизането им в зоната на цикатрикса, като на места преминават през него. Почти е заличена рязката граница /демаркационната линия/ между аксоните на зрителния нерв и цикатрициална тъкан (вж. Фиг. №9А и №9Б).

При компютърна обработка на кадрите, и филтриране на образа ясно се вижда преминаването на прорастващите миелинови влакна през цикатрикса (вж. Фиг. №10).

Функционално възстановяване на нерва не настъпва и на 65-я ден от травмата въпреки хистологичните данни за регенераторна активност.

ОБСЪЖДАНЕ

Данните от експеримента недвусмислено показват, че при третирането на зрителния нерв с NGF след травматична увреда е налице регенераторна активност. Този факт, сам по себе си е от голямо значение тъй като в литературата липсват данни за регенерация на зрителен нерв при възрастни бозайници, въпреки целенасочените експерименти в тази област.

Разликата, която наблюдавахме между контролните и опитните животни говори за доста изразена протекция от страна на NGF върху травматично променената тъкан на зрителния нерв. Най-вероятно съхраняването на нервните влакна в първите дни след травмата е важна предпоставка за появата на регенераторна активност при зрителния нерв.

От не малко значение е, също така, запазването на трофиката на ретината и директното интраликворно прилагане на растежния фактор, което бе постигнато при нашия експериментален модел. От важно значение е и вида и тежестта на травмата, дали е налице пълно анатомично прекъсване на нерва, или частично, и факторите, които са го предизвикали. Данните от нашите хистологични изследвания показаха, че при проведените експерименти е налице пълно травматично прекъсване на аксоните на нерва в областта на травмата, с последваща дегенерация на дисталните участъци на невроните и регенераторна активност в проксималните участъци при третираните с NGF нерви.

Факторите необходими за да започне регенерацията на зрителния нерв са много, като всеки от тях има своята роля в процеса на възстановяване на нервната тъкан. По-важното в случая е, че проведените експерименти показват принципната възможност за регенерация на зрителни влакна при възрастни бозайници и дават опорни точки за нови търсения в тази насока.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Каверина В.В., Регенерация нервов при нейропластических операциях, Ленинград "Медицина", 1975 стр. 176-183
2. Наута У., Фейртаг М., Организация мозга, Мозг, Москва "МИР", 1984, стр. 83-111
3. Aubert I., Ridet J.L., Gage F.H., Regeneration in the adult mammalian CNS: guided by development, Curr. Opin. Neurobiol 1995, 5, (5), Oct, pp. 625-635
4. Bach, H., Feldheim D. A., et. al. "Persistence of graded EphA/Ephrin-A expression in the adult frog visual system." (2003), J Comp Neurol 467(4): 549-565.
5. Beazley L. D., Rodger J., et al. (2003). "Training on a visual task improves the outcome of optic nerve regeneration." J Neurotrauma 20(11): 1263-1270.
6. Blottner D., Baumgarten H.G., Neurotrophy and regeneration in vivo, Acta Anat Basel 1994, 150(4), pp. 235-245
7. Bu SS, Li JR, Hu CZ, Zhao YF. The influence of exogenous nerve growth factor on inferior alveolar nerve regeneration in silicone tubes. Chin J Dent Res. 1999 2(3-4):Dec; 44-8.
8. Buettner H.M., Nerve growth dynamics: Quantitative models for nerve development and regeneration, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994, 30, 745, Nov, pp. 210-221
9. Cafferty W.B., Gardiner N.J, Das P., Qiu J., McMahon S.B., Thompson S.W.,

Conditioning injury-induced spinal axon regeneration fails in interleukin-6 knock-out mice. J. Neurosci. 2004,5,24,(18),May,pp.4432-4443

10. Chaisuksunt V, Campbell G, Zhang Y, Schachner M, Lieberman AR, Anderson PN.

Expression of regeneration-related molecules in injured and regenerating striatal and nigral neurons. J. Neurocytol. 2003,32,(2),Feb,pp.161-183

11. Chen P.R., Chen M.H., Sun J.S., Chen M.H., Tsai C.C., Lin F.H., Biocompatibility of NGF-grafted GTG membranes for peripheral nerve repair using cultured Schwann cells, Biomaterials. 2004,2,(25),Nov,pp.5667-5673
12. Cohen I., Sivron T., Lavie V., Blaugrund E., Schwartz M., Vimentin immunoreactive glial cells in the fish optic nerve: implications for regeneration, Glia. 1994,10,(1), Jan, pp. 16-29
13. Gorio, A., et al., Neural develepment and regeneration: cellular

and mflecular aspects, NATO ASI series. Series H, Cell biology, 1988, vol.22, Berlin, N.Y., Springer-Verlag, XXIII, 711 p.
14. Hirata H, Hibasami H, Yoshida T, Ogawa M, Matsumoto M, Morita A, Uchida A. Nerve growth factor signaling of p75 induces differentiation and ceramide-mediated apoptosis in Schwann cells cultured from degenerating nerves, Glia, 2001,36,(3),Dec,pp.245-258.
15. Levi-Montalcin R., Hamburger V., A diffusible agent of mouse sarcoma producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo, Journal of Exp Zool, 1953, 123, 2, pp.233-239
16. Logan A., Oliver J.J., Berry M., Growth factors in CNS repair and regeneration, Prog. Growth Factor Res, 1994,5,(4), pp.379-405
17. Sharma S.C., Fawcett J.W., Formation and regeneration of nerve connecting, Eds: Sharma S.C., and Fawcett J.W., Boston, Birkhauser, 1993, XII, 260 p.
18. Varon S., Conner J.M., Nerve growth factor in CNS repair, J. Neurotrauma. 1994,1,1(5),Oct. pp. 473-486
19. Von Bernhardi R., Muller K.J., Repair of the central nervous system: lessons from lesions in leeches, J. Neurobiol. 1995,27,(3),Jul, pp.353-366

Описание на клиничен случай

ОПИСАНИЕ НА ПЪРВИЯ СЛУЧАЙ НА БОЛЕСТ НА POMPE В БЪЛГАРИЯ

И. Търнев[1,2], Т. Чамова[1], И. Синигерска[3], В. Гергелчева[1], М. Господинова[4], П. Ганова[1], Р. Стоилов[5], А. Тодорова[6,7], Т. Тодоров[6,7]

[1] Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска", МУ-София
[2] Катедра по когнитивна наука и психология, НБУ, София
[3] Национална генетична лаборатория, МУ-София
[4] Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска", МУ-София
[5] Клиника по ревматология, МБАЛ „Иван Рилски", МУ-София
[6] Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника", София
[7] Катедра по медицинска химия и биохимия, МУ- София

DESCRIPTION OF THE FIRST CASE OF POMPE DISEASE IN BULGARIA

SUMMARY

Pompe disease is a rare, metabolic, multi-system, lysosomal storage disorder with autosomal recessive inheritance, due to a deficiency of the glycogen-degrading lysosomal enzyme, acid alpha-glucosidase (GAA). Great phenotypic variability has led to the classification of several subtypes: infantile, late-infantile, childhood, juvenile, and adult-onset form, based on the age of onset and degree of organ involvement. In the most severe cases, disease onset is in infancy and death results from cardiac and respiratory failure along with muscle weakness within the first one or two years of life. In the milder late-onset forms, muscle weakness is the primary symptom. Weakness of respiratory muscles is the major cause of mortality in these cases.

We present the first case of Pompe disease in Bulgaria. The patient is a 57 years old female, with a late onset and a slow progression of limb-girdle muscle weakness, restrictive-obstructive type of respiratory weakness and liver involvement. The activity of acid alpha glucosidase in dried blood spot sample was markedly reduced and subsequently the genetic testing proved that the patient was double heterozygous for g.-32-13T>G in intron 1 and c.1655T>C; p.(Leu552Pro) mutations in exon 12 of the gene, coding acid alpha glucosidase.

KEY WORDS: Pompe disease, limb-girdle muscle weakness, enzyme replacement therapy

РЕЗЮМЕ

Болестта на Pompe е рядко, но тежко метаболитно, мултисистемно, лизозомно заболяване с автозомно-рецесивен тип на унаследяване, дължащо се на дефицит на ензима киселa алфа-глюкозидаза. Въз основа на широкия си спектър на клинична изява, то се класифицира на следните форми: класическа и некласическа инфантилна, с начало в ранна детска възраст, ювенилна и с начало в зряла възраст. При инфантилните форми заболяването завършва летално в първите 1-2 г. от живота, вследствие на сърдечна или дихателна недостатъчност и мускулна слабост, докато при късната форма мускулната слабост и дихателната недостатъчност са водещи симптоми. Лечението при всички форми се провежда чрез приложение на т. нар. ензим- заместваща терапия.

Представяме първият доказан случай на болест на Pompe в България. Пациентката е на 57 г. с късно начало и бавна прогресия на мускулна слабост тип пояс-крайник, рестриктивно-обструктивен тип дихателна слабост, чернодробно засягане, при която се установява намалена активност на ензима киселa алфа-глюкозидаза при изследване на суха капка кръв. Генетичното изследване доказва двойно хетерозиготно носителство в гена на следните патогенни мутации: g.-32-13T>G в интрон 1 и c.1655T>C; p.(Leu552Pro) в екзон 12.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Болест на Pompe, мускулна слабост тип пояс-крайник, ензим заместителна терапия

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Pompe е рядко, но тежко метаболитно, мултисистемно, лизозомно заболяване с автозомно-рецесивен тип на унаследяване, дължащо се на дефицит на ензима киселa алфа-глюкозидаза, с широк спектър на клиничните прояви и често с фатален изход (9). Заболяването е открито през 1932 г. от холандския патолог Pompe, който описва случай на момиче, внезапно починало от идиопатична миокардна хипертрофия на 7- месечна възраст (3).

Симптомите могат да се проявят във всяка възраст – от раждането до късна зрялост (8). Ранната проява е свързана с по-агресивен ход на заболяването и с фатален изход. Точната и своевременната диагноза зависи от опита и интердисциплинарното взаимодействие на различни специалисти.

Синоними: дефицит на киселa малтаза; заболяване с натрупване на гликоген тип; гликогеноза тип, дефицит на лизозомния ензим киселa алфа-глюкозидаза (Glucosidase Alpha Acid- GAA).

Епидемиология: Честотата варира в различните популации от 1 на 40,000 до 1 на 300,000 (1; 18; 31). В Южен Китай и Тайван болестта на Помпе е най-честата гликогеноза и честотата й е не по-малка от 0.5-1% от общата популация (3).

Етиология: Причинява се от дефицит на ензима киселa алфа-глюкозидаза, който хидролизира лизозомния гликоген до глюкоза. Различните мутации имат различен функционален ефект, намалявайки в различна степен ензимната активност на ензима киселa алфа-глюкозидаза (20). За критичен праг за развитие на заболяването се смята около 25% от средната нормална ензимна активност.

Класификация: Клиничното разнообразие е чест феномен при лизозомните заболявания и води до очертаване на клинични подформи. Пациентите се подразделят в групи въз основа на клинични черти като възраст на начало, органно засягане и тежест на симптомите. Фенотипът, описан от Помпе, състоящ се от генерализирана мускулна слабост и кардиомегалия, е известен като класическа инфантилна форма на заболяването. Всички други форми могат да се нарекат атипични или неклассически варианти, като са въведени няколко други термини за подразделяне клиничния спектър на повече или по-малко отделни фенотипи, главно на базата на възрастта на началото: неклассическа инфантилна; с начало в ранна детска възраст; ювенилна; с начало в зряла възраст (10).

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Класическа инфантилна форма на болестта на Помпе

Установява се генерализирана мускулна хипотония – синдром на вялото бебе. Налице е изразена, бързо прогресираща мускулна слабост; незадържане на главата; забавено развитие на двигателната активност. При 40% това са първите белези. Характерни признаци на заболяването, които се установяват при всички пациенти, са хипертрофичната кардиомиопатия, кардиомегалия, обструкция на изходящия тракт на лявата камера и сърдечна недостатъчност (9; 29). Хипертрофична кардиомиопатия може да се открие при раждането, и дори пренатално. При 15-20% от случаите първи признаци са прояви на сърдечна недостатъчност или сърдечна аритмия. Чести са дихателните инфекции, дихателната недостатъчност и нарушеното дишане по време на сън. Пациентите имат затруднено хранене, не наддават на тегло, което налага поставянето на назогастрална сонда (3; 9; 10). Физикалното изследване установява тахидиспнея и лека цианоза, сърдечен шум или галопиращ ритъм, понижена белодробна вентилация, хепато- и спленомегалия. Други признаци, които могат да се открият са макроглосия и миопатен фациес, тремор, мускулни спазми, умствено изоставане, нарушение на слуха, дължащо се на отлагане на гликоген в сензорните клетки на кохлеата (30). Описвана е вътрешна хидроцефалия, която най-вероятно се дължи на нарушение на ликворната резорбция. Неповлияваща се от лечение хипертермия може да се наблюдава, поради натрупване на гликоген в коровите неврони (30). Тези признаци се развиват най-често през втория месец, средно 1.6 м. (0-6.8). Първата хоспитализация обикновено е между 3-ия и 4-ия месец. Пациентите обикновенно се диагностицират до 5-ия месец. Повечето деца умират до 7-ия месец. Много малък процент преживяват 1- годишна възраст (9; 10; 30).

Не-класическа инфантилна форма на болестта на Помпе

Пациентите имат по-лек клиничен фенотип, със средна възраст на поява на симптомите в 5-ия месец след раждането (10; 22). Установява се умерена хипертрофична кардиомиопатия. Обикновено имат нормална фракция на изтласкване на лявата камера без обструкция на изходящия тракт, но едновременно с това са налице типични електрокардиографски (ЕКГ) промени, като къси P-R интервали и големи QRS комплекси, които се установяват и при класическата инфантилна форма. Често боледуват от респираторни инфекции и пневмонии, причиняващи остра диспнея. Установява се умерено забавяне в двигателното развитие. Макроглосията и хепатомегалията не са толкова изразени, както при класическата форма. Имат нормални когнитивни функции. Средната преживяемост на тези пациенти е 19 месеца (10; 22).

Форми с късно начало:

1. С начало на симптомите в детска възраст. При 29% от пациентите е затруднено повдигането на ръцете над главата, а при 16% - невъзможно. При 45% е затруднено изправянето от клекнало положение, а при 41% - невъзможно. При 53% е затруднено изправянето от нисък стол, а при 35% - невъзможно (2). При 37% е нарушено изправянето от легнало положение, а при 55% - невъзможно. При 57% е затруднено изкачването и слизането по стълби, а при 41% - невъзможно. При 22% е затруднено изправянето от клекнало положение, а при 76% - невъзможно (2). Долните крайници са по-тежко засегнати от горните (10). Затруднява се изкачването на стълби и изправянето от легнало положение, което се осъществява с помощта на ръцете. В повечето случаи се развива s-образна сколиоза, дължаща се на значителна слабост на туловищната мускулатура. Някои пациенти развиват изразена скованост на гръбнака, известна като “ригиден гръбнак” и наподобяват клиничната картина на вродена миопатия (17). Тези пациенти потенциално изискват носене на корсет или оперативно лечение. Ангажирането на дихателната мускулатура, особено на диафрагмата, могат първоначално да причинят нощна хиповентилация. По-късно може да се развие дихателна недостатъчност, придружена от сутрешно главоболие, умора и безапетитие. Отслабването на тегло е лош прогностичен белег.

2. С ювенилно начало или с начало в зрелостта. Болестта на Помпе с ювенилно начало или с начало в зрелостта е хетерогенна по отношение на началото на симптомите, хода на заболяването и прогресията на мускулната слабост. Дори пациенти с една и съща мутация могат да развият първите симптоми на различна възраст, показвайки че модифициращи фактори могат да повлияят протичането на заболяването (20). Умора и мускулни спазми могат да са начални симптоми на заболяването. Много пациенти (58%), диагностицирани в зряла възраст, ретроспективно си спомнят за особени признаци в детството, които могат да се свържат с болестта на Помпе – напр. липса на издръжливост, затруднения по време на физически упражнения и игри, чести падания, „странна” походка (6). Симптомите и признаците в началото на заболяването могат да се класифицират като: пояс-крайник мускулна слабост (50% от пациентите), аксиална мускулна слабост (10%), затруднения при бягане (67%), затруднено изкачване на стълби (28%), променена походка (17%), трудности при изправя-

нето от легнало положение (11%), миалгии и асимптоматично покачване на КФК – при 20%. При повечето от пациентите походката се затруднява в хода на заболяването. Спектърът на проблемите варира от нарушено равновесие и поклащаща се походка до пълна липса на способността за ходене (31). Около една трета от пациентите с късната форма изискват инвазивна вентилация с поставяне на трахеостома. В допълнение на постоянна вентилация през нощта, някои пациенти се нуждаят и от интермитентна дихателна подкрепа през деня. Около 30% от пациентите остават на инвалидна количка дълго време преди да имат нужда от изкуствена вентилация. Обратно, други 30% се нуждаят от изкуствена вентилация дълго време преди да достигнат до инвалидна количка. Около една трета от пациентите едновременно развиват дихателна недостатъчност и губят самостоятелна походка (19). При пациентите с късната форма преобладаващо са засегнати параспиналните мускули, поясните и проксималните мускули на крайниците. Често се засяга и мускулатурата на коремната стена (31). При някои пациенти е налице слабост и на mm. sternocleidomastoidei, което води до проблеми с повдигането на главата. Мускулната слабост е съчетана с умерена атрофия. Със засилване тежестта на заболяването изчезват сухожилните и надкостни рефлекси (6; 34) .

Противно на предишни наблюдения, е описано и засягане на сърцето и при късната форма, най-често с ритъмни и проводни нарушения (4; 23). При няколко пациенти са описани и аневризми на базиларната артерия, вкл. на отлагане на гликоген в гладките мускули на кръвоносните съдове (21).

Диагнозата се основава на клинични, биохимични, хистологични и генетични изследвания. При около 50 % от пациентите с късната форма на болест на Pompe диагнозата се поставя в годината на първата консултация. При останалите пациенти минават от 5 до 30 г. докато се постави точната диагноза (19).

Изследвания. Креатинфосфокиназата (CPK) обикновено е леко повишена при формите с късно начало (2-3 пъти) и по-значително (до 15 пъти) при инфантилната форма, но в 5% от случаите може да бъде и нормална. ЕМГ открива миогенни промени, иритативна миопатия с наличие на фибрилации, възможни е да се открият и странни залпове и миотонични залпове. ЕКГ и ехокардиографското изследване са важни елементи от диагностичния алгоритъм. Функционалното изследване на дишането е с данни за рестриктивен тип дихателно нарушение и слабост на диафрагмата (10). Важен и удобен скринингов тест е изследването на активността на алфа-глюкозидаза в суха капка кръв (5). Намалена ензимна активност се установява и при изследване на кожни фибробласти. Хистологичното изследване на мускули установява ограничена дегенерация на миоцитите с по-тежко засягане на тип мускулни влакна, както и гликогенно натрупване, под формата на (Periodic Acid Schiff) - позитивни вакуоли. Възможно е, обаче и да не се открият такива вакуоли поради неоднородното засягане на различните мускули. Електронно-микроскопското изследване установява гликоген в цитоплазмата и аутофагични вакуоли (25). Препоръчва се изследване на форсираният витален капацитет в седнало и легнало положение, установяват се по-ниски стойности в легнало положение поради ранно засягане на диафрагмата. Молекулярният анализ открива мутации в α-глюкозидазния ген.

Диференциалната диагноза на инфантилната форма на болестта на Pompe включва: Спинална мускулна атрофия тип 1, вродени мускулни дистрофии, вроден хипотиреоидизъм, миокардити, идиопатични кардиомиопатии, митохондриални цитопатии, болест на Danon и други гликогенози, а на късната форма: мускулни дистрофии тип пояс-крайник, дистрофинопатии, вродени миопатии, митохондриални миопатии, миотонична дистрофия тип 2, фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия, полимиозит, ендокринни миопатии, миастения гравис, спинална мускулна атрофия тип 3 и други гликогенози (10; 19).

Прогноза: Като правило, късното начало е свързано с по-малка степен на прогресия на симптомите и с липса на сърдечно засягане. Прогнозата зависи от остатъчната ензимна активност.

Лечение. Болестта на Pompe се лекува със заместителна ензимна терапия чрез интравенозно приложение на рекомбинантна α-глюкозидаза. Това лечение е с доказан ефект по отношение на подобряване на мускулната сила, кардиомиопатията и преживяемостта при пациентите с инфантилна форма на заболяването (10; 11; 12; 13; 14), както и по отношение на стабилизиране на дихателната функция и мускулната слабост при болните с късната форма (26; 27; 28; 32).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме жена на 57 г. с оплаквания, датиращи от 3 г., когато се появила слабост в проксималните мускули на долните крайници. Затруднило се изкачването на стълби, изправянето от клекнало положение. Походката се променила, като станала „клатушкаща се". Болната забелязала изтъняване на мускулите на тазовия пояс и бедрата. Тези оплаквания бавно прогресирали във времето, по повод на което е хоспитализирана неколкократно със съмнение за полимиозит. От проведните електромиографски (ЕМГ) изследвания през 2009 г. и 2010 г. са налице данни за дифузна миогенна увреда, като от мускулите на долните крайници се отвеждат денервационни акционни потенциали (АП) и странни залпове. Установени са повишени стойности на CPK в рамките на 1.5 до 2 пъти над нормата (363 Е, 324 Е през 2009 г. и 239 Е през 2010 г.). През 2009 г. при пациентката е осъществена и мускулна биопсия от m. quadriceps femoris dex., като хистологичният препарат е с данни за напреднали дистрофични изменения, без възпалителни промени. При болната са проведени имунологични изследвания за следните антитела: anti dsDNA, anti Sm, anti RNP, anti SCL-70, anti Jo 1 anti SSa, anti SSb, които са били в референтни граници.

От миналите и придружаващите заболявания при пациентката са налице прехепатална портална хипертония от тромбоза на v. portae, диагностицирана през 1992 г., чернодробна цироза, развила се като усложнение на прехепаталната портална хипертония, холелитиаза, хроничен панкреатит, артериална хипертония III степен, хронична обструктивна белодробна болест.

Липсва фамилна обремененост за мускулни заболявания.

При последната й хоспитализация през юни 2012 г. обективно от неврологичния й статус се установява миопатен синдром с по-изразено засягане на аксиалната и проксималната мускулатура на долни крйници с мускулна хипотония- по-изразена за мускулите на долните крайници, сухожилно-надкостна арефлексия за долни крайници, миопатна, клатушкаща се походка, затруднено изправяне от легнало положение и от клекнало положение (симптом на Gowers- положителен). Налице са хипотрофии на пекторалните мускули, мускулите на раменния пояс с леко на белязани криловидни лопатки, глутеалната и бедре-

ната мускулатура, както и лумбална хиперлордоза и торакална кифоза. От мануалното мускулно тестуване (MRC-скала) се установява: флексия в шия 4/5; екстензия в шия 4-/5; абдукция в раменни стави- 4+/5; флексия, аддукция в раменна става 5/5; флексия и екстензия в лактна става 5/5; Флексия, екстензия в киткови стави 5/5; абдукция и аддукция в ТЗБС 4/5; флексия, екстензия в ТЗБС 3+/5; флексия и екстензия в колянна става 4+/5; плантарна и дорзална флексия в глезенна става 5/5.

От проведените през 2012 г. биохимични изследвания СРК е 246 Е, АСАТ (аспартат аминотрансфераза) е 49 Е, АЛАТ (аланин аминотрансфераза) е 46 Е. ЕМГ изследването на мускулите на четирите крайника е с данни за генерализирана миогенна увреда. Ехокардиографията (ЕхоКГ) установява дегенеративна клапна болест с митрална инсуфициенция 1 ст., запазена левокамерна (ЛК) систолна функция с фракция на изтласкване 77 % и ЛК хипертрофия, която може да се свърже с артериалната хипертония. Холтер електрокардиографията е без данни за ритъмна и проводна патология. От функционалното изследване на дишането се установява смесен (рестриктивно-обструктивен) тип вентилаторна недостатъчност с форсиран витален капацитет (ФВК) 68% и форсиран експираторен обем на първата 1 сек. (ФЕО1) 72%, вероятно обусловена от съчетанието на слабост на дихателната мускулатура и ХОББ. От ехографията на коремни органи черният дроб е увеличен по размери с дифузна структурна хипоехогенност, панкреасът е с леко увеличени размери и хетерогенна структура, което корелира със съпътстващия хроничен панкреатит.

При болната е проведено изследване на активността на ензима киселa алфа глюкозидаза в суха капка кръв в две референтни лаборатории, като се демонстрира намаление: при pH 3.8- 0.44 нмол/капка (норма 1.5-10), pH 7.0- 1.27 (норма 1.8-17.1) и с инхибиция 0.20 (норма 0.9-7.2). Скринингът за търсене на мутации в GAA гена, разположен на дългото рамо на 17-та хромозома (17q25.3) показа двойно хетерозиготно носителство на следните патогенни мутации: g.-32-13T>G в интрон 1 и c.1655T>C; p.(Leu552Pro) в екзон 12.

ОБСЪЖДАНЕ

Представяме първият генетично верифициран случай на болест на Помпе в България. Пациентката е с късно начало на оплакванията от мускулна слабост тип пояс-крайник, съчетана със смесен тип дихателна слабост с бавна прогресия, леко завишени стойности на СРК и ЕМГ с данни за миогенна увреда, денервационни АП и странни залпове. Наличието на денервационни потенциали, съчетани с миогенни промени, са описани и от други автори, като се смята, че се дължат на отлагане на гликоген в алфа-мотоневроните на предните рога на гръбначния мозък и последващата им деструкция (24). Чернодробното засягане при описаната болна е възможно да е с комплексна генеза- от една страна обусловено от тромбозата на v. portae, а от друга страна и следствие от отлагане на гликоген в черния дроб, наблюдавано при други гликогенози.

Така описаната клинична картина дава възможност за широка диференциална диагноза, включваща генетични заболявания като мускулни дистрофии тип пояс-крайник, митохондриални миопатии, миотонична дистрофия тип 2 и придобити като полимиозит, ендокринни миопатии (10; 19). Това е и една от основните причини за забавянето при поставянето на диагнозата, което се предполага, че средно е около 10 г. (19; 33).

Мутацията g.-32-13T>G в интрон 1 е най-честата сред кавказката група с честота 34-47 %, като се смята, че обуславя по-лек фенотип (7; 16). Втората мутация p.(Leu552Pro), открита при пациентката представлява аминокиселинна замяна (missense) на левцин с пролин. Тестът за предсказване на ефекта на замяната върху функционалната активност на протеина, показва патологична вероятност 0.995-1.000 (PolyPhen-2, v.2.2.2). Очакваният фенотип е тежък. Левцин в позиция 552 на белтъка е изключително високо консервативен в еволюцията и неговата замяна не е възможно да не се отрази върху белтъчната функция. Тази мутация е докладвана като патологична при гръцки пациенти (15) и може да се окаже честа причина за болест на Помпе на Балканите.

В заключение болестта на Помпе е рядко прогресиращо заболяване с автозомно-рецесивен тип на унаследяване, клинично протичащо като инфантилна и форма с късно начало. Късната форма на болестта на Помпе може да е с вариабилна клинична изява, но съчетанието на мускулна слабост тип пояс-крайник с дихателна недостатъчност е много типично. Това е едно от малкото невромускулни заболявания, при които има специфична терапия (ензим заместителна), доказала своя ефект за стабилизиране и забавяне прогресията на заболяването, поради което ранната диагноза и терапия са от особено значение.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, Sandkuijl LA, Reuser AJ, van der Ploeg AT: Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Gene.t 1999; 7:713-716.
2. Baethmann M, Straub V, Reuser A. Pompe disease. Uni-Med Verlag AG, Bremen, 2008.
3. Chien Y H, Hwu W L, A review of treatment of Pompe disease in infants. Biologics: Targets & Therapy. 2007:1(3);195–201.
4. Forsha D, Li JS, Smith PB, van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. 2011; Genet Med. 13(7):625-31.
5. Goldstein JL, Young SP, Changela M, Dickerson GH, Zhang H, Dai J, Peterson D, Millington DS, Kishnani PS, Bali DS. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory Muscle Nerve. 2009;40(1):32-6.
6. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, Van der Ploeg AT.Clinical manifestations and natural course of late onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain. 2005; 128:671–7
7. Herzog A, Hartung R, Reuser AJ, Hermanns P, Runz H, Karabul N, Gükce S, Pohlenz J, Kampmann C, Lampe C, Beck M, Mengel E A cross-sectional single-centre study on Pompe disease in 42 German patients: Molecular analysis of the GAA gene, manifestation and genotype-phenotype correlations. Orphanet J Rare Dis. 2012.7;7(1):35.
8. Hirshhorn R, Reuser AJ. Glycogen Storage Disease type II: acid a-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AC, Sly WS, Valle E, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2000: 3389–3420.
9. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr. 2006; 148:671–6.
10. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tifft CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guide-

line.Genet Med. 2006;8(5):267-88.
11. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, Herman GE, Amalfitano A, Thurberg BL, Richards S, Davison M, Corzo D, Chen YT: Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alphaglucosidase in infantile-onset Pompe disease. J Pediatr. 2006; 149:89-97.
12. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, et al: Recombinant human acid [alpha]- glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007; 68:99-109.
13. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, Bauer MS, Jokic M, Tsai CE, Tsai BW, Morgan C, O'Meara T, Richards S, Tsao EC, Mandel H: Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res. 2009; 66:329-335.
14. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T: Enzyme replacement therapy in classical infantile Pompe disease: results of a ten-month follow-up study. Neuropediatrics 2005, 36:6-11.
15. Kroos M, Manta P, Mavridou I, Muntoni F, Halley D, Van der Helm R, Zaifeiriou D, Van der Ploeg A, Reuser A, Michelakakis H. Seven cases of Pompe disease from Greece. J Inherit Metab Dis 2006; 29:556-563.
16. Laforet P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, Fardeau M. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. Neurology 2000; 55:1122–1128.
17. Laforkt P, Doppler V, Caillaud C, Laloui K, Claeys KG, Richard P, Ferreiro A, Eymard B. Rigid spine syndrome revealing late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2010;20(2):128-30.
18. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ,Hanna B, Alcabes P, Raben N, Plotz P: Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet. 1998; 79:69-72.
19. Mьller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmьller H, Schoser B. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):698-706.
20. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency.Neurology 2008;70:617-26.
21. Sacconi S, Bocquet JD, Chanalet S, Tanant V, Salviati L, Desnuelle C. Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. J Neurol. 2010;257(10):1730-3.
22. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. J Pediatr. 2000;137:283–285.
23. Soliman OI, van der Beek NA, van Doorn PA, Vletter WB, Nemes A, Van Dalen BM, ten Cate FJ, van der Ploeg AT, Geleijnse ML. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. J Intern Med. 2008; 264:333–9.
24. Schoser BG, Muller-Hocker J, Horvath R, Gempel K, Pongratz D, Lochmuller H, et al. Adult-onset glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. Neuropathol Appl. Neurobiol 2007;33(5):544–559.
25. Schoser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. Neurotherapeutics. 2008;5(4):569-78
26. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, Vielhaber S, Brejova A, Hilz M, Reiners K, Muller-Felber W, Mengel E, Spranger M, Schoser B: Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with lateonset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. J Neurol. 2010; 257:91-97.
27. Van Capelle CI, Winkel LP, Hagemans ML, Shapira SK, Arts WF, van Doorn PA, Hop WC, Reuser AJ, van der Ploeg AT: Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2008; 18:447-452.
28. Van Capelle CI, van der Beek NA, Hagemans ML, Arts WF, Hop WC, Lee P, Jaeken J, Frohn-Mulder IM, Merkus PJ, Corzo D, Puga AC, Reuser AJ, Van der Ploeg AT: Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. Neuromuscul Disord. 2010; 20(12):775-82.
29. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, Bakker HD, Loonen MC, de Klerk JB, Reuser AJ, van der Ploeg AT. The natural course of infantile Pompe's disease:20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003; 112:332–40.
30. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WF, De Klerk JB, Loonen MC, Vulto AG, Cromme-Dijkhuis A, Weisglas-Kuperus N, Hop W, Van Hirtum H, Van Diggelen OP, Boer M, Kroos MA, Van Doorn PA, Van der Voort E, Sibbles B, Van Corven EJ, Brakenhoff JP, Van Hove J, Smeitink JA, de Jong G, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. Pediatrics. 2004;113(5):e448-57
31. Van der Ploeg AT, Reuser AJ: Pompe's disease. Lancet. 2008; 372:1342-1353.
32. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, Van Capelle CI, Van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA: A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010; 362:1396-1406.
33. Winkel LP, Hagemans ML, Van Doorn PA Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol 2005;252(8):875–84.
34. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, Florence JM, Mayhew J, Skrinar A, Corzo D, Laforet P. Clinical features of late-onset Pompe disease: A prospective cohort study. Muscle Nerve. 2008; 38:1236–45.

Адрес за кореспонденция:
проф. д-р Ивайло Търнев, д.мн,
Клиника по нервни болести,
УМБАЛ „Александровска"
бул. Георги Софийски №1
e-mail: itournev@emhpf.org

XIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ

с международно участие

16 - 19 май 2013,
Хотел Мелия Гранд Ермитаж,
к.к. Златни пясъци

Допълнителна информацция за събитието можете да получите
на web адрес: http://www.nevrologiabg.com/



За регистрация и информация - официален агент на конгреса:
КОМПАНИЯ ЗА МЕЖДУНАРОДНИ КОНГРЕСИ - CIC Ltd.

тел: 02/ 892 08 08 до 79
факс: 02/ 892 08 00
София 1700, кв. Витоша, ул. Леа Иванова №2
e-mail: cic@cic.bg
website: www.cic.bg

АКАДЕМИЯ НЕВРОЛОГИЯ

Уважаеми колеги,

*Имам удоволствието да Ви поканя на **АКАДЕМИЯ НЕВРОЛОГИЯ**. Тя ще се проведе на 17 май 2013 г., в рамките на националния ни конгрес в хотел Мелия Гранд Ермитаж, Златни пясъци. Участието в Академията ще бъде безплатно за всички заплатили такса правоучастие за конгреса.*

Поканили сме международно признати гост-лектори, които ще споделят с всички нас своя опит по следните теми:

Prof. Heinrich Mattle	COURSE - Stroke from management to prevention COURSE - Multiple sclerosis
Prof. Giorgio Sandrini	Neurophysiology of Headache. New Advances
Prof. Vladimir Kostic	New developments in Parkinson's disease
Prof. Aksel Siva	Asymptomatic MS Decision making on long term treatments in MS
Prof. Lainez	School Primary Headaches
Dr. Michal Karlinski	New developments in stroke reperfusion therapy

С уважение,
чл. кор., проф. Иван Миланов, дмн
Председател на Сдружение „Българско дружество по неврология"

Управителният съвет
на Сдружение "Българско дружество по неврология"

Ви поздравява

по случай предстоящите

Великденски празници



MPS I - спектър на болестта[1-3]



Начало на симптомите	6 -12 месеца	3 - 8 години	след 5 годишна възраст
Нервно-психическо развитие	Тежко изоставане	Нормално или леко изоставане	Нормално
Средна преживяемост без лечение	Под 10 години	Около 20 години	Възрастни
Разпределение на фенотипите	~ 62%	~ 21%	~ 11%

Мулти-органно засягане при MPS I[1,2]



Клиничната картина и органното засягане варират при различните фенотипи според тежестта и давността

genzyme
A SANOFI COMPANY
www.mps1disease.com

1. Muñoz Rojas M, Bay L, Sanchez L, Kuijck M, Ospina S, Cabello J, Martins A. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world J Inher Metab Dis. 2011;34:1029–1037
2. Тинчева, Р. Мукополизахаридози сп. "ПЕДИАТРИЯ"SUPPLEMENTUM ЗА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИЯ ЛЕКАР 2008 25-26
3. Moore et al. - The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK;Orphanet Journal of Rare Diseases 2008, 3:24 doi:10.1186/1750-1172-3-24

BG.GZ.MPS.13.03.1

БОЛЕСТ НА ПОМПЕ

Позната също като гликогеноза тип 2





Често подценявано, винаги прогресивно, потенциално живото-застрашаващо генетично заболяване

Признаците и симптомите може да включват:

- Прогресивна проксимална мускулна слабост тип пояс крайник
  - Неестествена походка, затруднено изкачване на стълби
  - Положителен симптом на Гауерс
- Дихателна недостатъчност
- Повишена креатинфосфокиназа
- ЕМГ данни за миогенна увреда

Научете повече
за диагностиката,
тестването и лечението:

www.pompe.com

тел: 02/9705381

Kishnani PS et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006; 8(5):267-88.

BG.GEN.POM.13.03.1

genzyme
A SANOFI COMPANY