ISSN 1311-8641

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

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

ТОМ 3 / БРОЙ 1
МАРТ, 2003

VOLUME 3 / NUMBER 1
MARCH, 2003

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ
Автономни нарушения при мозъчносъдови заболявания
И. Велчева, Е. Титянова, П. Дамянов, Л. Запрянова, К. Христова 4

Хорея
И. Миланов 7

COMT инхибиция при Паркинсонова болест
П. Шотеков, Д. Стоилова 13

Невралeн контрол на долни уринарни пътища и типове разстройства.
Д. Георгиев, Н. Топалов 21

Електроневрографско изследване при увреждания на n.ulnatis
Б. Ишпекова 25

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
Достоверност на клиничната диагноза Паркинсонова болест
Д. Богданова, И. Миланов, Д. Георгиев 30

X - доминантна болест на Шарко-Мари-Тут - конексинопатия
В. Гергелчева, И. Търнев, Б. Ишпекова, А. Йорданова 35

Електромиографско проучване при болни с улнарна невропатия в областта на лакътя
Д. Богданова, Б. Ишпекова, И. Миланов 38

Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията 2003 65

CONTENTS

REVIEWS
Autonomic disturbances in cerebrovascular diseases
I. Velcheva, E. Titianova, P. Damianov, L. Zaprjanova, K. Hristova 4

Chorea
I. Milanov 7

COMT inhibition in Parkinson's disease
P. Shotekov, D. Stoilova 13

Neural control of the lower urinary tract and types of disturbances
D.Georgiev, N. Topalov 21

Electroneurographic examination of lesions of the ulnar nerve
B.Ishpekova 25

ORIGINAL PAPERS
Accuracy of the clinical diagnosis Parkinson's disease
D. Bogdanova, I. Milanov, D. Georgiev 30

X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease - connexinopathy
V. Guergueltcheva, I. Tournev, B. Ishpekova, A. Jordanova 35

Electromyographic study in patients with ulnar neuropathy at the elbow
D. Bogdanova, B. Ishpekova, I. Milanov 38

National consensus for diagnosis and treatment of epilepsy 2003 65

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

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

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

СЕКРЕТАР
М. Даскалов

EDITORS

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

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

SECRETARY
M. Daskalov

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

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

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

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

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

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

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

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

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

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

Статиите трябва да бъдат представени на дискета, записани на редакторска програма
Word 6/Windows 96 или Word 7/ Windows 98, с един екземпляр разпечатка

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

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

Книгописът да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като в началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло. В текста цитираните автори да се представят с пореден номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

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

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

All authors should approve and sign the final manuscript.

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

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ
Автономни нарушения при мозъчносъдови заболявания
И. Велчева, Е. Титянова, П. Дамянов, Л. Запрянова, К. Христова 4

Хорея
И. Миланов 7

COMT инхибиция при Паркинсонова болест
П. Шотеков, Д. Стоилова 13

Неврален контрол на долни уринарни пътища и типове разстройства.
Д. Георгиев, Н. Топалов 21

Електроневрографско изследване при увреждания на n.ulnatis
Б. Ишпекова 25

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
Достоверност на клиничната диагноза Паркинсонова болест
Д. Богданова, И. Миланов, Д. Георгиев 30

X - доминантна болест на Шарко-Мари-Тут - конексинопатия
В. Гергелчева, И. Търнев, Б. Ишпекова, А. Йорданова 35

Електромиографско проучване при болни с улнарна невропатия в областта на лакътя
Д. Богданова, Б. Ишпекова, И. Миланов 38

Професионално обусловено статично мускулно натоварване като рисков фактор при спорадичната амиотрофична латерална склероза
С. Сарафов, М. Караджова 43

Цирkадианни вариации на настъпване на острия исхемичен мозъчен инсулт в светлината на идентификацията на някои нови рискови фактори за инсулт
М. Миланова 47

Тромбозата на sinus sagitalis superior има ли ранен специфичен КТ белег?
М. Клисурски, Ц. Цанкова, М. Даскалов, Р. Кальонски, М. Петрова, Я. Христов 51

Случай на прогресираща дисграфия при амиотрофична латерална склероза. Ретроспективен анализ
С. Сарафов, М.Райчева 55

Случай на вторична хиперкалиемична миоплегия
Ц. Цанкова, Я. Христов, М.Миланова, С. Велкова 58

ИНФОРМАЦИИ
IX-та Национална Конференция по неврология *60*
XII Европейска Конференция по клинична хемореология 61

Първа невроонкологична среща, 8-10.11.2002г., гр. Варна
Място и роля на невролога в невроонкологията
Н. Делева 62

Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията 2003 65

CONTENTS

REVIEWS
Autonomic disturbances in cerebrovascular diseases
I. Velcheva, E. Titianova, P. Damianov, L. Zaprjanova, K. Hristova 4

Chorea
I. Milanov 7

COMT inhibition in Parkinson's disease
P. Shotekov, D. Stoilova 13

Neural control of the lower urinary tract and types of disturbances
D.Georgiev, N. Topalov 21

Electroneurographic examination of lesions of the ulnar nerve
B.Ishpekova 25

ORIGINAL PAPERS
Accuracy of the clinical diagnosis Parkinson's disease
D. Bogdanova, I. Milanov, D. Georgiev 30

X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease - connexinopathy
V. Guergueltcheva, I. Tournev, B. Ishpekova, A. Jordanova 35

Electromyographic study in patients with ulnar neuropathy at the elbow
D. Bogdanova, B. Ishpekova, I. Milanov 38

Occupationally determinated static muscles strain as a risk factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis
St. Sarafov, M.Karadjova 43

Circadian variations of stroke onset and identification of some new risk factors
M. Milanova 47

Superior sagittal sinus thrombosis: is there an early specific CT sign?
M.Klissurski, Tz.Tzankova, M.Daskalov, R. Kaljonski, M. Petrova, Y. Hristov 51

A case of progressive dysgraphia in amyotrophic lateral sclerosis. Retrospective study
St.Sarafov, M.Raycheva 55

A case study of hyperkalemic myoplegia
Tz.Tzankova, Y. Hristov, M. Milanova , S.Velkova, ...58

INFORMATION
IX National Conference of Neurology 60
12th European Conference on Clinical Hemorheology 61

First neurooncologic meeting - Varna
The place and role of neurologist in neurooncology
N. Deleva 62

National consensus for diagnosis and treatment of epilepsy 2003 65

Обзор
АВТОНОМНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ МОЗЪЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

И. Велчева, Е. Титянова, П. Дамянов, Л. Запрянова, К. Христова
Катедра по неврология, МУ - София,
Университетска специализирана болница по неврология и психиатрия "Свети Наум"

SUMMARY

AUTONOMIC DISTURBANCES IN CEREBROVASCULAR DISEASES

I. Velcheva, E. Titianova, P. Damianov, L. Zaprjanova, K. Hristova

Experimental and clinical investigations have shown that cerebrovascular diseases produce changes in autonomic function, especially in cardiovascular function. Stroke patients may present increased incidence of cardiac arrhythmias, myocardial damage, ECG alterations and changes in circadian rhythm of blood pressure. The most important consequence of the disturbed cardiovascular function is the increased susceptibility to sudden arrhythmic death.

Autonomic cardiovascular alterations have been observed in patients with hemispheric and subarachnoid hemorrhage as well as in hemispheric and brainstem infarctions. The autonomic impairment is confirmed by performing autonomic tests with registration of pulse rate and blood pressure after applying different stimuli. The most valuable investigation among them for assessment of the cardiac autonomic balance is the analysis of the heart rate variability. In stroke patients significantly lower components of heart rate variability were found and this impairment correlated with the severity of the neurological deficits and disability. In these patients the autonomic dysfunctions are more pronounced in stroke localization in the right hemisphere, especially in the region of the insula. In the acute stage of stroke they may be prognostically unfavourable. The cardiovascular autonomic disturbances are associated with increased sympathetic activity with raised plasma catecholamine levels and decreased parasympathetic tone.

In stroke patients also sweating abnormalities are demonstrated: contralateral hyperhidrosis in hemispheric infarctions and in lateral medullary infarctions. They correlate with the impairment of the sympathetic skin response. Recent studies suggest central cortical and subcortical influence for the development of features of reflex sympathetic dystrophy in the contralateral to the ischemic lesion limbs.

The most frequent changes in the bladder control following cerebrovascular accidents are urgency incontinence, nocturnal frequency and voiding difficulty. These are observed in hemispheric and in pontine tegmental ischemic lesions. The urinary incontinence in stroke patients is an indicator of poor prognosis.

The good knowledge of the autonomic dysfunctions in the acute stage of cerebrovascular diseases and their appropriate treatment would improve the prognosis of cardiac complications and disability.

Key words: autonomic functions, cardiac arrhythmias, stroke, hyperhidrosis, urinary bladder disturbances.

РЕЗЮМЕ

Експериментални и клинични проучвания показват, че мозъчно- съдовите заболявания предизвикват нарушение на автономните функции. При болни с мозъчни инсулти се повишава честотата на ритъмните нарушения на сърцето, на миокардните лезии, появяват се електрокардиографски промени. Важно усложнение на тези промени е настъпването на внезапна ритъмна смърт.

Сърдечносъдови автономни нарушения са наблюдавани при болни с хемисферни и субарахноидни кръвоизливи, с хемисферни мозъчни и стволови инфаркти. Тези автономните нарушения се потвърждават с провеждане на автономни тестове, при които след прилагане на различни стимули, се регистрират промени в пулсовата честота и артериалното налягане. Анализът на пулсовата вариабилност допринася за оценяване на сърдечния автономен баланс.

При болни с мозъчни инсулти се установяват снижени стойности на показателите на пулсовата вариабилност, което корелира с тежестта на неврологичния дефицит. Автономните дисфункции са най - силно проявени при локализация на исхемичните лезии в дясната хемисфера, особено в инсулата. Наличието им в острия стадий на мозъчния инсулт предполага неблагоприятна прогноза. Сърдечносъдовите автономни нарушения са свързани с повишена симпатикова активност, високи стойности на плазмените катехоламини и снижен симпатиков тонус.

Освен сърдечносъдови при болните с мозъчни инсулти са намерени и нарушения в потната секреция: контралатерална хиперхидроза при хемисферни мозъчни и латерални медуларни инфаркти. Тези промени корелират с данните от изследване на симпатиковия кожен отговор. По нови проучвания при болни с прекарани хемисферни мозъчни инфаркти и с прояви на рефлексна симпатикова дистрофия на противоположните на исхемичната лезия крайници предполагат влияние на централни корови и подкорови структури за нейното развитие.

Нарушенията в контрола на пикочния мехур след мозъчносъдови инциденти се проявяват основно с инконтиненция на урината, нощно уриниране и затруднено изпразване на мехура. Наличието на уринарна инсуфициенция е показател за неблагоприятна прогноза на заболяването.

Познаването на автономните промени в острия стадий на мозъчния инсулт и адекватното им лечение ще подобри прогнозата на сърдечните усложнения и степента на инвалидизация при това заболяване.

Ключови думи: автономни функции, мозъчни инсулти, сърдечни аритмии, хиперхидроза, уринарни разстройства.

Експериментални и клинични проучвания показват, че мозъчносъдовите заболявания предизвикват нарушение на автономните функции. От тях най-голямо клинично значение имат разстройствата на сърдечносъдовите функции (10, 16, 20, 22, 23, 24). При болни с мозъчен инсулт се повишава честотата на ритъмните нарушения на сърцето, на миокардните лезии, появяват се електрокардиографски промени, както и промени в циркадния ритъм на артериалното налягане (6, 7, 22). Сърдечносъдовите промени при мозъчни инсулти са придружени от високи нива на плазмените катехоламини (3, 4, 18, 22). Те са свързани основно с активиране на симпатиковия дял на автономната нервна система и влошават прогнозата при мозъчен инсулт (19, 21, 22). Важно усложнение на тези промени е настъпването на внезапна ритъмна смърт. (29).

Сърдечносъдови автономни нарушения са наблюдавани при болни с мозъчни и субарахноидни хеморагии, с хемисферни мозъчни и стволови инфаркти (1, 10, 11, 15, 17, 23, 26, 31). Така при 50-70% от болните с мозъчен и субарахноиден кръвоизлив и при 40% от тези с исхемичен инсулт са наблюдавани абнормни промени в електрокардиограмите, подобни на тези при миокардна исхемия: депресия или елевация на ST- сегмента, удължаване на QT интервала, промени в Т вълната, ритъмни нарушения (15). Най-често срещаните ритъмни нарушения след субарахноиден кръвоизлив са синусова брадикардия и суправентрикулна тахиаритмия (1, 11, 23, 31). Показана е възможността за обратими увреждания на сърцето при болни с неврогенен белодробен оток след субарахноиден кръвоизлив. Предполага се, че нарушенията на сърдечносъдовите функции след мозъчен и субарахноиден кръвоизлив са резултат от повишена активност на симпатиковата нервна система с последваща повишена концентрация на циркулиращите в кръвта катехоламини (13). Описаното при болни с остър мозъчен кръвоизлив миокардно увреждане под формата на микронекротични промени се свързва с повишена симпатикова активност, а също и с остро повишение на интракраниалното налягане (17). При обширни мозъчни кръвоизливи, съчетани с остра вътрешна хидроцефалия се наблюдава покачване на средното артериално налягане до 140 mm Hg; хипертонията повишава риска от повторен кръвоизлив. При болни с исхемични лезии в областта на ядрото на солитарния тракт настъпва още хронична лабилност на артериалното налягане (30), и автономни дихателни нарушения (16). Повишената симпатикова активност след раздраза на хипоталамуса от излялата се в субарахноидното пространство кръв се придружава от масивна невроендокринна реакция с повишени концентрации на АКТХ и кортизола (2). Посочените хормонални промени в острия стадий на мозъчния инсулт корелират с тежестта на промените в съзнанието, с големината на мозъчното увреждане и с изхода от заболяването. Ролята на автономната нервна система за възникване на сърдечни увреждания при мозъчни инсулти се доказва с провеждане на автономни тестове, при които след прилагане на различни стимули се регистрират промени в пулсовата честота и артериалното налягане. При болни с остри хемисферни мозъчни и със стволови инфаркти J. Korpelainen (10) е установил нарушена пулсова реактивност спрямо контролите при пробата на Валсалва, при ортостатичен тест и при тест с дълбоко дишане. Шест месеца след началото на инсулта абнормни промени е показал само ортостатичният тест. Нарушен ортостатичен толеранс със значимо снижение на артериалното налягане при болни с остър исхемичен инсулт е наблюдавал T. Robinson (25).

През последните години нарушените кардиоваскуларни автономни функции при мозъчносъдови заболявания се оценяват посредством анализ на вариабилността на пулса и по-рядко на артериалното налягане при 24-часово или кратковременно мониториране на тези показатели (1, 11, 23, 31). Установява се нарушение на пулсовата вариабилност с по-ниски стандартни отклонения на RR интервалите, а също и снижени стойности в нискочестотните и високочестотните интервали. Нарушен е както симпатиковия, така и парасимпатиковия контрол на пулсовата вариабилност като значимо по-ниски стойности при спектралният анализ се наблюдават при болни с инфаркт в басейна на дясната средна мозъчна артерия и особено при исхемични лезии, локализирани в инсулата (31). При тези болни най-често възникват сърдечни усложнения под формата на ритъмни нарушения и внезапна смърт. Barron (1) също намира по-чести ритъмни нарушения на сърцето при мозъчни инфаркти в дясната хемисфера. Тези промени са най-силно изразени в острия стадий на мозъчния инсулт. Те корелират с тежестта на неврологичния дефицит и се свързват с неблагоприятен изход от инсулта. Проучванията на Lane et al. (14) показват, че мозъчните инфаркти в дясната хемисфера са свързани с честа поява на суправентрикуларна тахикардия. Авторите предполагат, че снижението на парасимпатиковата активност при десностранни мозъчни инфаркти може да предизвика реципрочно повишение на симпатиковия тонус.

Известно е, че автономната парасимпатикова инервация на сърцето се осъществява от стволовите, а симпатиковата от гръбначномозъчните автономни ядра. При хемисферни мозъчни инфаркти отпада супрасегментното стимулиране на тези ядра от кората на инсулата, а също и от хипоталамуса, амигдалата и други лимбични структури (22, 30). Добре проучена е и латерализацията на периферната автономна инервация на сърцето с доказан повишен праг на вентрикулна фибрилация при резекция на левия звездовиден ганглий и обратен ефект при резекция на десния звездовиден ганглий. С доказаната преференциална инервация на синоатриалния възел от десния вагусов нерв се обясняват по-силно изразените парасимпатикови ефекти върху него при лезии в дясната мозъчна хемисфера.

Тези данни показват необходимостта от интензивно мониториране или профилактично лечение при болни с хемисферни мозъчни инсулти в дясно.

Освен сърдечносъдовите, други автономни феномени при мозъчносъдови заболавания са смущенията в потната секреция. При болни с хемисферни мозъчни инфаркти настъпва контралатерална хиперхидроза, която корелира с тежестта на двигателния дефицит (5, 8). Наблюдаваната асиметрия в потоотделянето в острия стадий на инсулта е проява на симпатикова хиперфункция на паретичната страна. Тя персистира и след 6 месеца и се свързва с неблагоприятна прогноза за възстановяване на парезата. Предполага се, че нарушението в потната секреция се дължи на прекъсване на коровите симпатико-инхибиторни влакна върху периферните автономни судомоторни неврони. Контралатерална хиперхидроза е намерена и при болни с латерални медуларни инфаркти (26). Тя корелира с електрофизиологичното изследване на симпатиковия кожен отговор, чиито стойности са повисоки на противоположната на исхемичната стволова лезия страна (12). Контралатерална хиперхидроза, съчетана със същестранен синдром на Claude Bernard-Horner, настъпва при мозъчен териториален инфаркт в басейна

на задната мозъчна артерия, включващ хипоталамуса и горните отдели на ствола. Съчетанието на синдром на Claude Bernard-Horner с хипохидроза на ипсилатералната страна е наблюдавано при инсулти в латералния сегмент на мозъчния ствол (9).

По-нови проучвания при болни с прояви на рефлексна симпатикова дистрофия на противоположните на лезията крайници след прекарани хемисферни мозъчни инфаркти предполагат влияние на централни кортикални и подкорови структури за развитие на периферната симпатикова дисфункция. Това се доказва с изследване на централно и периферно предизвикана потна секреция и измерване на кожната температура. Имобилизацията на паретичните крайници при тези болни задълбочава болковите клинични прояви (24).

Нарушенията в контрола на пикочния мехур след мозъчносъдови инциденти се проявяват основно с инконтиненция на урината, следвани от нощно уриниране и затруднено изпразване на мехура. Уродинамични изследвания при болни, прекарали хемисферни мозъчни инсулти разкриват детрузорна хиперрефлексия на пикочния мехур и нормална релаксация на сфинктера (27). Показана е връзка на мехурните дисфункции с размера на мозъчното увреждане. Най-често проблеми в уринирането предизвикват големите фронтотемпорални лезии. Подозира се и по-голяма честота на смущенията в уринирането при инсулти в дясната мозъчна хемисфера. Латерални инфаркти във вътрешната капсула също предизвикват инконтиненция на урината. Намерени са значими корелации на уринарни нарушения с наличието на хемипареза /p< 0.05/ и хемианопсия.

Приема се, че лезии в областта на коляното на мазолестото тяло, включващи част от бялото мозъчно вещество около предните рога на латералните вентрикули, предизвикват перманентно нарушение на контрола на уринирането. В тези случаи вероятно се нарушават връзките на фронталния дял и на предната част на gyrus cinguli със септума и хипоталамуса, което води до автоматично и неволево уриниране. Разстройства на уринирането могат да настъпят и при исхемични или хеморагични лезии в мозъчния ствол, разположени в близост до медиалното парабрахиално ядро и до locus coeruleus в дорзалните отдели на моста - "понтинен детрузорен център". Поради близостта на този център с медиалния надлъжен сноп те често се съчетават с интернуклеарна офталмоплегия (28). Епидемиологични проучвания на уринарната инсуфициенция след мозъчносъдови инциденти установяват, че тя е показател за неблагоприятна прогноза на заболяването.

В заключение мозъчносъдовите заболявания са често придружени от автономни дисфункции като проява на повишена симпатикова активност. Автономните нарушения корелират с тежестта на мозъчния инсулт и с неговата прогноза. Познаването на автономните промени, особено на сърдечносъдовите в острия стадий на мозъчния инсулт, и адекватното им лечение ще допринесе за снижаване на смъртността от тези усложнения на инсултите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barron, S., Rogovski, L., Hemli, J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. Stroke, 25, 1994, 113-116.
2. Fassbender, K., Schmidt, R., Mosner, R., Daffertshofer, M., Hennerici, M. Pattern of activation of the hypothalamic - pituitary - adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage and clinical outcome. Stroke, 25, 1994, 1105-1108.
3. Grad, A., Kiauta, T., Osredkar, J. Effect of elevated plasma norepinephrine on electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage. Stroke, 22, 1991, 746-749.
4. Hachinski, V.C., Smith, K.E., Silver, M.D., Gibson, C.J., Ciriello, J. Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke. Stroke, 17, 1986, 387-390.
5. Kim, B.S., Kim, Y.I., Lee, K.S. Contralateral hyperhydrosis after cerebral infarction. Clinicoanatomic correlations in five cases. Stroke, 26, 1995, 896-899.
6. Klingelhofer, J., Sander, D. Cardiovascular consequences of clinical stroke. Baillieres Clin. Neurol., 6, 1997, 309-335.
7. Kolin, A., Norris, J.W. Myocardial damage from acute cerebral lesions. Stroke, 15, 1984, 990-993.
8. Korpelainen, J.T., Sotaniemi, K.A., Myllyla, V.V. Asymmetric sweating in stroke : a prospective quantitative study of patients with hemispheral brain infarction. Neurology, 43, 1993, 1211-1214.
9. Korpelainen, J.T., Sotaniemi, K.A. Myllyla, V.V. Ipsilateral hypohidrosis in brain stem infarction. Stroke, 24, 1993, 100-104.
10. Korpelainen, J., Sotaniemi, K., Suominen, K., Tolonen, U., Myllyla, V. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. Stroke, 25, 1994, 4, 787-792.
11. Korpelainen, J., Sotaniemi, K., Huikuri, H., Myllyla, V. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. Stroke, 27, 1996, 11, 2059-2063.
12. Korpelainen, J.T., Talonen, U., Sotaniemi, K.A. Myllyla, V.V. Suppressed sympathetic skin response in brain infarction. Stroke, 9, 1993, 1389-1392.
13. Lambert, E., Du, X., Percy, E., Lambert, G. Cardiac response to norepinephrine and sympathetic nerve stimulation following experimental subarachnoid hemorrhage. J. Neurol. Sci., 198, 2002, 43-50.
14. Lane, R.D., Wallace, J.D., Petrosky, P.P., Schwartz, G.E., Gradman, A.H. Supraventricular tachycardia in patients with right hemishere strokes. Stroke, 23, 1992, 362-366.
15. Lanzino, G., Kongable, G.L., Kassell, N.F. Electrocardiographic abnormalities after nontraumatic subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg, Anesthesiol., 6, 1994, 156-162.
16. Levin, B.E., Margolis,G. Acute failure of autonomic respiration secondary to a unilateral brainstem infarct. Ann. Neurol., 1, 1977, 583-586.
17. Mayer, S. A., Fink, M.E., Homma, S., Sherman, D., Li Mandri, G., Lennikan, L. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. Neurology, 44, 1994, 815-820.
18. Meyers, M.G., Norris, J.W., Hachinski, V.C., Sole, M.J. Plasma norepinephrine in stroke. Stroke, 12, 1981, 200-204.
19. Naredi, S., Lambert, G., Eden, E., Zall, S., Runnerstam, M., Rydenhag, B., Friberg, P. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. Stroke, 31, 2000, 901-908.
20. Natelson, B. H. Neurocardiology: an interdisciplinary area for the 80s. Arch. Neurol.,42, 1985, 178-184.
21. Norrving, B., Cronqvist., S. Lateral medullary infarction: prognosis in an unselected series. Neurology, 41, 1991, 244-248.
22. Oppenheimer, S.M., Cochetto, D. F., Hachinski, V.C. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Arch. Neurol., 47, 1990, 513-519.
23. Orlandi, G., Fanucchi, S., Strata, G., Pataleo, L., Landucci Pellegrini, L., Prontera, C., Martini, A., Murri, L. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyper acute stroke. Acta Neurol. Scand., 102, 2000, 5, 317-321.
24. Riedl, B., Beckmann, T., Neudorfer, B., Handwerker, H.O., Birklein, F. Autonomic failure after stroke - is it indicative for pathophysiology of complex regional pain syndrome? Acta Neurol. Scand., 103, 2001, 1, 27-34.
25. Robinson, T., Potter, J.F. Postprandial and orthostatic cardiovascular changes after acute stroke. Stroke, 26, 1995, 1811-1816.
26. Rousseaux, M., Hurtevent, J., Benaim, Ch., Cassim, F. Late contralateral hyperhidrosis in lateral medullary infarcts. Stroke, 27, 1996, 5, 991-995.
27. Sakakibara, R., Hattori, T., Yasuda, K., Yamanishi, T. Micturitional disturbance after acute hemisheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. J. Neurol. Sci., 137, 1996, 47-56
28. Sakakibara, R., Hattori, T., Yasuda, K., Yamanishi, T. Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of vascular casses. J. Neurol. Sci., 141, 1996, 105-110
29. Silver, F.L., Norris, J.W., Lewis, A.J., Hachinski, V.C. Early mortality following stroke: a prospective review. Stroke, 15, 1984, 492-496.
30. Talman, W. The central nervous system and cardiovascular control in health and disease. In: Clinical Autonomic Disorders, 2 nd ed. P.A. Low ed., Lippincott - Raven publishers, Philadelphia - New York, 1997, 47-59.
31. Tokgozoglu, S., Batur, M., Topcuoglu, M., Saribas, O., Kes, S., Oto, A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. Stroke, 30, 1999, 7, 1307-1311

Адрес за кореспонденция:
доц. д-р И. Велчева, дм
СБАЛ по неврология и психиатрия "Св. Наум" IV км.
ул. "Л. Русев" №1, 1113 София
e-mail: ivelcheva@yahoo.com

Обзор
ХОРЕЯ

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

SUMMARY

CHOREA
I. Milanov

Chorea is a movement disorder that is not so common as other symptoms of involvement of the extrapyramidal system. Although not so common it is an important symptom as it is encountered in various diseases. It is presented by involuntary and arrhythmic sustained muscle contraction, randomly shifted on different muscle groups and body parts. The most important sign of chorea is the shifting of the muscle activity on different muscle groups contrary to ticks, myoclonus and dystonia. The resulting movements are fast, short, arrhythmic, without purpose looking like a permanent puppet's movements. Chorea is rarely isolated it is often combined with dystonia (choreoathetosis) or balism. It is now widely accepted that balism is a severe form of chorea. Hemichorea and hemibalism may be caused after involvement of the strio-pallido-subthalamo-pallidal pathway due to lesion of the contralateral subthalamic nucleus, putamen, pallidum externum, thalamus and corona radiata. Symptomatic chorea is caused by lesions of the basal ganglia, striatum, ventral thalamus, cortex or brain stem. Huntington's chorea is the most common reason for the chorea. It is a degenerative autosomal-dominant disorder with full penetrance. The mutant gene (IT15) is localized in the short arm of 4 chromosome. Not only chorea but cognitive and behavioral disorders are usually find. The diagnosis is made using MRT revealing decreased volume of putamen and genetic examination. The Sydenheim chorea, benign hereditary chorea, neuroacantocitosis, chorea gravidarum, chorea in patients with lupus or antiphospholypid syndrome, Wilson's disease, dentorubropallidoluisian atrophy, senile and vascular chorea are more rarely found choreic syndromes. Choreic syndromes are found in different autoimune, endocrine, infectious, neurological and hematological diseases as well as after various drugs or intoxications. The choreic hyperkynesia is not very much disabling for the patient. If they are disabling, treatment with minimal effective doses of neuroleptics is initiated. It is supposed that the neuroprotective drugs (Selegeline) or antiglutamatergic drugs may delay the disease progression.
Key words: chorea, choreic syndromes, movement disorders

РЕЗЮМЕ

Хореята е двигателно нарушение предизвикано от увредата на екстрапирамидната система, което не се наблюдава толкова често в клиничната практика, колкото другите екстрапирамидни симптоми. Независимо от това хореята е симптом на различни заболявания, поради което трябва да бъде добре познавана. Хореята представлява непрекъсната, неритмична, неволева мускулна активност, произволно прехвърляща се в различни мускулни групи и в различни части на тялото. Прехвърлянето на мускулната активност към различни мускулни групи е основният белег на хореята, който я отличава от тиковете, миоклонуса и дистонията. Движенията които възникват приличат на безцелни, бързи, краткотрайни и неритмични волеви движения, които наподобява непрекъснатите движения на марионетка. Хореичните хиперкинези рядко възникват изолирано. Често се комбинират с дистония (хореоатетоза) или бализъм. Повечето автори приемат бализма като тежка форма на хорея. Хемихорея и хемибализъм могат да се получат при всяко прекъсване на стрио-палидо-субталамо-палидарните връзки поради лезия на контралатералното субталамично ядро, путамен, външен палидум, таламус или corona radiata. Симптоматични хореични синдроми могат да се предизвикат от фокални увреждания на базалните ганглии или атрофия на стриатума, вентролатералния таламус, мозъчната кора и ствола. Най-честата причина за хореичния синдром е хореята на Хънтингтон. Заболяването е дегенеративно, наследствено с автозомно-доминантен тип на унаследяване и пълна пенетрантност. Мутантният ген (IT15) е локализиран в късото рамо на четвърта хромозома. Протича с придружаващи когнитивни и поведенчески нарушения. Диагнозата може да се постави чрез магнитно-резонансна томография по намаления обем на putamen и генетично изследване. Хореята на Сиденхам, бенигнената наследствена хорея, невроакантоцитозата, хореята при бременните жени, при лупус еритематодес, при антифосфолипиден синдром, при болестта на Уилсон, денторубропалидолуйзиева атрофия, сенилната и съдово обусловената хорея са по-рядко срещани разновидности на хореичния синдром. Известни са и хореични синдроми при множество други ендокринни, автоимунни, инфекциозни, неврологични и хематологични заболявания, при прием на различни медикаменти и интоксикации. Сами по себе си хореичните движения не са особено инвалидизиращи за пациентите. Когато хореичните хиперкинези инвалидизират пациента, трябва да се започне лечение с минимални ефективни дози на невролептици. Прилагането на невропротективни медикаменти (Selegeline) се предполага, че може да забави прогресията на заболяването. Експериментират се и медикаменти потискащи глутаматната трансмисия, които се очаква също да имат невропротективен ефект.
Ключови думи: хорея, хореични синдроми, двигателни нарушения

Наименованието хорея (танц) произхожда от гръцки език (6). Хореята представлява непрекъсната, неритмична, неволева мускулна активност, произволно прехвърляща се в различни мускулни групи и в различни части на тялото (6,16,17). Прехвърлянето на мускулната активност към различни мускулни групи е основният белег на хореята, който я отличава от тиковете, миоклонуса и дистонията (16,17). Движенията които възникват приличат на безцелни, бързи, краткотрайни и неритмични волеви движения, които наподобява непрекъснатите движения на марионетка (6,11). Те прескачат в различни части на тялото раменете, коремните мускули, пръстите на ръцете и краката, главата, устните и челото, без тенденция за повторяемост в едни и същи мускулни

групи (5). Могат да се обхванат проксималните, дисталните, краниалните и аксиалните мускулни групи (16). Освен мускулите на цялото тяло, респираторните, фарингеални и ларингеални мускули също могат да се обхванат и да предизвикат дизфагия, дизфония, дизартрия и неравномерно дишане с хъркане (16,17). Нарушава се ритъма, честотата и височината на речта, поради нарушената координация на дихателните мускули (11). С прогресирането на артикулационните нарушения пациента вече не може да изплези езика си и речта от трудно разбираема се превръща в неразбираема (11). При тежко изразена хорея засягането на аксиалните мускули може да предизвика толкова изразени извиващи движения на тялото, че болния да не може да седи на стола, да ходи и да стои прав (16). Често се наблюдава и феномен известен като паракинезия - включване на неволевите хореични движения във видимо целенасочени движения и жестове (11). Тежестта на хореята варира от невъзможност за спокойно стоене и неловки движения, които имитират нервност, до бурни движения на крайниците и аксиалните мускули, които пречат на волевата активност (16,17). Походката може да се наруши от внезапни спирания и тръгвания - "танцуваща" походка (16,17). Хореичните движения се засилват при концентрация, стрес, волеви движения и могат да бъдат толкова силни, че да попречат на целенасоченото волево движение (16,17). Намаляват при почивка и изчезват по време на сън (16,17). Сами по себе си хореичните движения не са особено инвалидизиращи за пациентите. Те могат да изпълняват добре всички свои ежедневни активнос ти, независимо от хореичните движения (11). По-често пациентите се инвалидизират от придружаващите симптоми: брадикинезия, ригидност, дистония и постурална нестабилност (11).

Хореичните хиперкинези рядко възникват изолирано (10). Често се наблюдават дистонични бавни увиващи движения в дисталните части на крайниците (10). Комбинацията от тези дистонични движения и хорея се нарича хореоатетоза (10,11). Повечето автори приемат бализма (хемибализъм или дибализъм) като тежка форма на хорея (10,16). Балистичните хиперкинези засягат проксималните мускулни групи, което предизвиква високоамплитудни и силни хвърлящи движения на крайниците (16). Тези неволеви движения на крайниците нарушават възможността на пациентите да се хранят, да седят на стол, или да лежат в легло (11). Двата синдрома имат еднакви анатомични и неврофизиологични характеристики (16). Хемихореята може да измести хемибализма при възстановяване след съдова увреда, а хореичния синдром при хорея на Сиденхайм трудно се различава от хемибализма (6,16). Бализма обикновено е едностранен, вследствие на лезия на контралатералното субталамично ядро, аферентните или еферентните му връзки с палидума (6,16). Хемихорея и хемибализъм могат да се получат при всяко прекъсване на стрио-палидо-субталамо-палидарните връзки поради лезия на контралатералното субталамично ядро, путамен, външен палидум, таламус или corona radiata (16). Най-тежки анатомични увреди се намират на корпус стриатум, палидум, таламус, субталамус и мозъчната кора (12,17). Симптоматични хореични синдроми могат да се предизвикат от фокални увреждания на базалните ганглии или атрофия на стриатума, вентролатералния таламус, мозъчната кора и ствола (13). Загубата на стриарни еферентни намалява възбудната допаминергична еферентация през медиалния палидум към моторната кора и предизвиква брадикинезия, а намаляването на потискащата еферентация към латералния палидус и субталамичното ядро предизвиква хемихореичния синдром (16). Нарушава се балансът в активността на директния и индиректен стриопалидарен път (9). Това довежда до освобождаване на външния сегмент на globus pallidus от потискащото въздействие на стриатума с последващо ексцесивно потискане на активността на субталамичното ядро и последваща намалена активация на вътрешния сегмент на globus pallidus и намалена инхибиция на таламуса (9). В резултат на това се получава повишена корова възбуда и хореични хиперкинези (9). Възникналите неволеви движения се предават чрез палидарните еферентни към вентролатералния таламус, от там към моторната кора и кортикоспиналния път (16). Асцендиращите моноаминергични проекции към базалните ганглии - допаминергични от субстанция нигра и серотонинергични и норадренергични от нуклеус рафе са нормални (2). Въпреки че е налице релативно повишена концентрация на допамина, общото му количество в стриатума е снижено (15). В стриатума се намира намаление на ацетилхолина, ГАМК и глутамата и на субстанция Р и метенкефалин в стриопалидарните и стрионигралните проекции (2,15,16).

Неврофизиологичните изследвания не могат да помогнат за поставяне на диагнозата. Електромиографските залпове при хорея не са специфични и показват голямо разнообразие на патерна (16). Те могат да бъдат с голяма продължителност (500 мс. до 1 сек.), както при дистония, или под 50 мс. както при миоклонус (16,17). Нарушава се нормалната физиологична реципрочна инервация с едновременна контракция на мускула агонист и антагонист (16,17). При хорея на Сиденхайм залповете са с по-голяма продължителност и реципрочната инервация може да бъде запазена, за разлика от хорея на Хънтингтон (16). Липсват късните компоненти на рефлекса на разтягане на мускула и на къснолатентните отговори при електростимулация на нерва (12,16,17). Намира се и удължено латентно време и продължителност на втория компонент на мигателния рефлекс и по-бързо възстановяване след репетитивна стимулация (1,4,12,16,17). Тези данни говорят за нарушен допаминергичен контрол и намалена активност на стволовите интерневрони от палидарните еферентни (1,16). Преди хореичните движения при някои форми на хорея не се отвежда берайтсшафтпотенциал (17). Намират се нарушения в ранните корови компоненти на соматосензорните евокирани потенциали и по-леко изразени промени в зрителните и слуховите евокирани потенциали (12,16,17).

ХОРЕЯ НА ХЪНТИНГТОН

Най-честата причина за хореичния синдром е хорея на Хънтингтон (16). Описана е от общопрактикуващия лекар George Huntington през 1872 година. По-късно наименованието е променено на болест на Хънтингтон, тъй като клиничните прояви не се изчерпват с хореичния синдром.

Болестта на Хънтингтон се среща по цял свят, като болестността е около 5 - 10 на 100 000 население (3).

Мъжете и жените боледуват еднакво често (7).

Заболяването е дегенеративно, наследствено с автозомно-доминантен тип на унаследяване и пълна пенетрантност, поради което болният трябва задължително да има родственик със същото заболяване (5). Мутантният ген (IT15) е локализиран в късото рамо на четвърта хромозома (2,7). Мутацията се състои в разширено, нестабилно тринуклеотидно повторение с последова-

телност CAG в кодиращия регион на гена (7). Генът кодира протеин съставен от повече от 3140 аминокиселини наречен хънтингтин, чиято функция не е известна (7). Механизмът, чрез който възниква преждевременна смърт на невропи в базалните ганглии все още не е известен (7). Предполага се че може да бъде свързан с ексцитотоксичност или нарушен енергиен метаболизъм (9).
Патологоанатомично се намират широко разпространени мозъчни лезии - фронтална и париетална кора атрофия, атрофия на нуклеус каудатус, путамен и външния палидарен сегмент (5,16). Особено са засегнати малките и средни стриарни клетки в главата на нуклеус каудатус и путамен, но също и невроните в глобус палидус, substantia nigra, мозъчната кора, таламуса и субталамуса (5,15,16). Позитронната емисионна томография показва засягане на базалните ганглии и фронталната мозъчна кора (16). Смята се, че в ранните стадии на заболяването загиват предимно стриарни невропи свързани с проекции към външния сегмент на globus pallidus (9).
Клинично се характеризира с абнормни хореични движения, интелектуален упадък и поведенчески нарушения (11). С прогресията на заболяването се появяват дистония и Паркинсонови симптоми като брадикинезия, ригидност и постурална нестабилност (11). Дистоничните пози на врата, тялото, или крайниците могат да доведат до контрактури и нарушена подвижност (11). Волевите движения на крайниците са забавени (брадикинезия), нарушено е програмирането и планирането на сложните движения, забавено е началото на движението, което прилича на апраксия (8,16,17). Походката е забавена както при паркинсонизъм, налице са постурални нарушения (16). В хода на заболяването хиперкинезите могат да се заменят от акинетично-ригиден синдром, или той може да бъде водещ от началото на заболяването при варианта на Westphal (5,16). С прогресията на заболяването интелектуалния упадък прогресира до дебилност, пациентите отслабват на тегло и се обездвижват (11). Комбинацията от изразени хореични движения, дистония, ригидност, постурални нарушения и нарушени централни вестибуларни рефлекси водят до прогресиращи нарушения в равновесието (11). Появяват се белези на увреда на централния двигателен неврон - спастичност, клонус и патологични рефлекси от групата на Бабински (11). Супрануклеарната пареза на очедвигателните нерви е един от най-ранните прояви на заболяването (11,16). Волевото започване на очните саккади е забавено и некоординирано (11). Пациентите мигат често за да прекъснат фиксацията на погледа и да започнат очни саккади (11). Често при пациентите се намират и други двигателни нарушения, като миоклонус, тикове и неволеви звукове, наподобяващи синдрома на Tourette (11).

Освен двигателните нарушения, когнитивните и психични прояви са едни от най-ранните прояви (11). Налице са деменция, емоционални нарушения и психози (5,8). Деменцията се характеризира като субкортикална, поради преобладаването на брадифрения и наличия на нарушения на вниманието при липса на коров дефицит, афазия, агнозия и апраксия (11). Екзекутивните функции - възможността за планиране и извършване на комплексни задачи са селективно увредени, поради увреда на фронтостриалните кръгове (11). Афективните разстройства се срещат при 30-50% от пациентите. Най-често се наблюдава депресия, а при 10% от пациентите - биполярно разстройство (11). Много често пациентите извършват суицид. Психози се наблюдават при 10% от пациентите (11). Сексуалната активност на болните е обикновено намалена, но в някои случаи може да бъде повишена (8). Обсесивно-компулсивните разстройства също се срещат често. Личностовите и поведенчески нарушения често са едни от първите прояви на заболяването (11). Срещат се раздразнителност, апатия, тревожност и антисоциално поведение. Налице е и общо двигателно неспокойство - болните не могат да държат дълго време езика си изплезен, не могат дълго да стискат ръката на лекаря (5). Често има нарушения на съня изразени в дневна хиперсомнолентност, нощна инсомния, трудно заспиване, често събуждане и намален бавно-вълнов сън (11).

Заболяването се проявява в две основни форми (8): с начало в детска възраст (вариант на Westphal) и с начало в късна възраст.

Формата с начало в детската възраст (преди 15 - 20 години) се среща при 5 - 10% от всички болни (11). Симптомите са по-тежко изразени и прогресират по-бързо (8). Често се наблюдават изразени ригидност, брадикинезия, епилептични припадъци, умствено изоставане, атаксия, постурални нарушения, тремор, хореични, миоклонични и дистонични движения (8). Средната продължителност на тази форма е 8 години, като често хореичните движения могат да не се появят до края на заболяването (8).

При формата с начало в зряла възраст първите симптоми се проявяват средно на 39 годишна възраст (между 37 и 47 години) и по изключение около 20 години (8). Поведенческите нарушения са първите симптоми на заболяването и могат да предшестват другите симптоми с 10 години (8). При тази форма двата пола са засегнати еднакво, бавно се развиват хорея, деменция и психоза и средната продължителност на заболяването е 16 години (8). В началото може да преобладава мускулна хипотония, която по-късно се заменя от повишен мускулен тонус (8).

Поставянето на диагнозата е лесно при положителна фамилна анамнеза и хореично двигателно нарушение. Потрудно е поставянето на диагнозата когато заболяването дебютира с психична симптоматика. Необходимо е да се направи диференциална диагноза и с други прогресиращи наследствени заболявания протичащи с хорея, когнитивни и поведенчески разстройства, като дентоpубропалидолуйзиевата атрофия и невроакантоцитозата (11).

При липса на анамнестични данни за фамилност на заболяването диференциалната диагноза е по-широка и включва различни симптоматични форми на хорея
Компютърната томография може да бъде полезна за поставяне на диагнозата. Измерването на бикаудалния диаметър (най-късото линейно разстояние между главите на двата nucl. caudatus) е лесен и реален маркер на заболяването (11). Прогресивната атрофия на nucl. caudatus корелира с прогресивното влошаване на функционалния капацитет на болните. Още по-рано може да се постави диагнозата чрез магнитно-резонансна томография по намаления обем на putamen.
Генетичното изследване потвърждава със сигурност диагнозата.
Бавно прогресиращата дегенерация на базалните ганглии не може да бъде спряна, така че лечението на заболяването е симптоматично. Антихолинергичните медикаменти рядко са ефективни и имат множество странични ефекти (11). Допаминовите антагонисти (haloperidol) и медикаментите изчерпващи допаминовите депа (reserpine, tetrabenazine) могат да потиснат за известно време хореята, но засилват ригидността, брадикинези-

ята и депресията (5,12). Когато хореичните хиперкинези инвалидизират пациента, трябва да се започне лечение с минимални ефективни дози на невролептици. С времето изразеността на хореята намалява, което налага редуциране на дозите. Невролептиците осъществяват ефекта си чрез блокиране на D2 рецепторите върху невроните на индиректния път. Селективният D4 рецепторен антагонист clozapine е също ефективен при хореични хиперкинези. Фармакологичното повлияване на хореичния синдром не повлиява двигателния акт (16). Брадикинезията и ригидността могат да се повлияят от леводопа или допаминови агонисти, но това може да доведе до засилване на хореята и дистонията, както и до провокиране на психоза и халюцинации (11). Дистонията не може да се повлияе медикаментозно. Депресията се повлиява от трициклични антидепресанти, инхибитори на обратния захват на серотонина или МАО-инхибитори. За повлияване на психозата се препоръчва Clozapine. Прилагането на невропротективни медикаменти (Selegeline) се предполага, че може да забави прогресията на заболяването. Експериментират се и медикаменти потискащи глутаматната трансмисия, които се очаква също да имат невропротективен ефект. Пациентите преживяват средно 19 години (между 10 и 25 години), като няма съществени различия в зависимост от възрастта на началото на заболяването (11). Смъртта обикновено настъпва от аспирационна пневмония предизвикана от обездвижването и дизфагията (11).

ХОРЕЯ НА СИДЕНХАМ

Описана е от Thomas Sydenham през 1686 година (14). Първоначално е била наречена танцът на свети Vitus, по-късно chorea minor, остра хорея и ревматична хорея (10). Среща се обикновено във възрастта между 5 и 15 години, като момичетата боледуват двойно по-често от момчетата. Лечението на ревматизма с антибиотична терапия намали изключително много броя на пациентите с хорея.

Предполага се, че заболяването е имунологично, тъй като не се намират патоанатомични промени (16). В някои случаи е намерен чрез МРТ увеличен обем на nucl. caudatus, putamen и globus pallidus, което предполага възпалителен процес (10). Не се намират промени и в соматосензорните евокирани потенциали и късните отговори на рефлекса на разтягане на мускула (16).

Заболяването започва остро или постепенно, обикновено 2 - 4 седмици след започване на ревматичната треска. В някои случаи може да започне и по-късно, до 6 месеца след ревматичното заболяване. Освен хорея са налице мускулна слабост, хипотония, дизартрия и поведенчески нарушения (10). Хореята е обикновено двустранна, но в 20% от случаите може да бъде едностранна (10). Волевите движения са забавени (16). Поведенческите нарушения обикновено се появяват няколко дни или седмици преди появата на хиперкинезите и изчезват заедно с тях (10). Появява се емоционална лабилност, двигателната активност е повишена, децата са раздразнителни, не могат да се съсредоточат (10). Най-често при 82% от пациентите се появяват обсесивно-компулсивни разстройства (10). Симптомите се влошават през първите 2-4 седмици, след което спонтанно изчезват след 3- 6 месеца, като рядко могат да останат резидуални симптоми. При 20% от пациентите през следващите 2 години може да има рецидив (10).

Хореята може да се повлияе чрез допаминергични блокери (haloperidol), медикаменти изчерпващи допаминовите депа и валпроати, но тъй като хиперкинезите преминават спонтанно не се препоръчва такова лечение (10). В някои случаи интравенозното прилагане на кортикостероиди, имуноглобулин и плазмафереза може да бъде ефективно (10).

ХОРЕЯ ГРАВИДАРУМ

Наблюдава се по време на бременността, по-често при жени, които са боледували от хорея на Сиденхам (10). Обикновено изчезва спонтанно след раждането. Може да се получи при използване на естрогени или орални контрацептиви (10). Волевите движения са забавени и реципрочната инервация на мускулите антагонисти е нарушена (16). Не се намират нарушения в соматосензорните евокирани потенциали и не се установяват патоанатомични промени (16). Предполага се, че естрогените повлияват чувствителността на допаминовите рецептори, особено при пациенти с увредени базални ганглии (10).

СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС И АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

При около 2% от пациентите с лупус се развива хорея (10). По-често се проявява при жени и в случаите с по-ранно начало на заболяването. Хореята може да предшества проявите на лупуса. Хореичните хиперкинези могат да бъдат едностранни, или генерализирани, могат да продължат от няколко дни до години, след което в някои случаи може да има повторни рецидиви (10). Могат да бъдат налице и някои от другите неврологични прояви на лупуса: транзиторни исхемични атаки, инсулт, мигрена, епилептични припадъци, психоза и деменция (10). Хореята се повлиява от антидопаминергични медикаменти, кортикостероиди и антитромботични медикаменти.

Първичният антифосфолипиден синдром също може да предизвика хорея, освен другите известни неврологични усложнения, като транзиторни исхемични атаки, инсулт и мигрена (10).

Вероятно хореичният синдром е обусловен от автоимунни, а не от съдови механизми, тъй като не се откриват патоанатомични промени (10,16).

НЕВРОАКАНТОЦИТОЗА

Невроакантоцитозата е рядко срещано автозомно-доминантно или автозомно рецесивно заболяване, което често възниква и спорадично (11). Наричано е с множество различни имена като синдром на Levine-Critchley, фамилна амиотрофична хорея и хореоакантоцитоза (10). Началото на заболяването е между 20 и 30 годишна възраст и смъртта настъпва средно след 9 години (10). Предизвиква се от еритроцити с мембранна дисфункция (акантоцити). Основните увреждания са в областта на базалните ганглии. Клинично протича с акантоцитоза, нормални бета-липопротеини и различни двигателни нарушения (10). Хореята е най-силно изразена, но се наблюдават и тежка оролингвална дистония, вокални и моторни тикове и Паркинсонови симптоми (10). Аксоналната сензо-моторна полиневропатия засяга дистално крайниците с изразена мускулна хипотрофия, липсващи сухожилни рефлекси и повишени стойности на креатин киназата. Появяват се дизартрия и дизфагия, при 50% от пациентите има генерализирани епилептични припадъци. Леки когнитивни нарушения и по-рядко прогресираща деменция се установяват при всички пациенти. Диагнозата се потвърждава при откриване на акантоцити в кръвна натривка. Не се намират промени в сома-

тосензорните евокирани потенциали (16).
Хореята се повлиява от антидопаминергични медикаменти, необходимо е да се лекуват и епилептичните припадъци.

БЕНИГНЕНА НАСЛЕДСТВЕНА ХОРЕЯ

Заболяването е наследствено с автозомно-доминантен или автозомно-рецесивен тип на унаследяване и е описано през 1966 година (10). Възможно е да се касае за фенотипен вариант на хореята на Хънтингтон. Характеризира се с хорея започваща в детството или юношеството и лека деменция (10). Хореичния синдром не прогресира и постепенно намалява в по-късна възраст (10). Поради сходната клинична картина трудно се отграничава от хореята на Хънтингтон, освен по липсата на прогресия (10). Хореята обхваща симетрично и дистално крайниците (10). Рядко могат да се добавят атаксия, дизартрия, пирамидни белези и постурален или акционен тремор (10). Не се намира скенеграфски атрофия на кортекса и нуклеус каудатус за разлика от хореята на Хънтингтон (10). Не се намират промени в късните компоненти на рефлекса на разтягане на мускула (10). Диагнозата основно се поставя чрез генетично изследване.

ДЕНТОРУБРОПАЛИДОЛУЙЗИЕВА АТРОФИЯ

Представлява много рядко автозомно-доминантно заболяване, фенотипно близко до хореята на Хънтингтон, което се дължи на генна мутация в 12р хромозома, която подобно на болестта на Хънтингтон представлява тринуклеотидно CAG повторение (11). Характеризира се с изразена загуба на клетки и глиоза в nucl. dentatus, nucl. ruber, globus pallidus externus и субталамичните ядра (10). Може да започне както в ювенилната, така и в зряла възраст. Фенотипно протича много разнообразно с малкомозъчна атаксия, към която се добавят миоклония, епилепсея, очедвигателни нарушения, хорея и деменция. Разграничаването от хореята на Хънтингтон се извършва чрез генетично изследване.

СЕНИЛНА ХОРЕЯ

Заболяването се развива постепенно след 60 годишна възраст. Хореята е генерализирана и обхваща крайниците, без да се придружава от когнитивни нарушения (10). Диагнозата се поставя въз основа на липсата на фамилност и на на друга причина за хореята.

СЪДОВО ОБУСЛОВЕНА ХОРЕЯ

Хемихорея, или хемибализъм и по рядко генерализирана хорея могат да се получат при мозъчно-съдова болест (10). Мозъчната исхемия, инфаркт, кръвоизлив, съдови малформации и други, които засягат анатомични области свързани със субталамопалидарния път, могат да предизвикат хорея или бализъм (10). Началото обикновено е остро, лицевите мускули не са засегнати. Синдрома изчезва спонтанно след 2-4 седмици, но при някои пациенти персистира по-дълго време (10). При съдово обусловената хорея не се намират нарушения в скоростта на волевите движения и нормалната реципрочна инервация е запазена (16). Компютърната томография и особено магнитно-резонансната томография могат да локализират анатомичната лезия (10).

Невролептиците (haloperidol) и медикаментите изчерпващи допаминовите депа имат бърз ефект. Предвид напредналата възраст на пациентите опасността от развитие на Паркинсонов синдром или късна дизкинезия е голяма, поради което се предпочита прилагане на clozapine (10). В някои случаи валпроатите могат да бъдат ефективни.

ХОРЕЯ ПРИ БОЛЕСТТА НА УИЛСОН

Хореята е много рядък симптом при болестта на Wilson и придобитата хепато-церебрална дегенерация, които обикновено се проявяват с тремор и дистония.

ДРУГИ ХОРЕИЧНИ СИНДРОМИ

Хореични синдроми могат да се получат при 2% от пациентите с хипертиреоидизъм. Вероятно се дължи на нарушаване на функциите на стриатума. Те могат да бъдат едностранни или двустранни, персистиращи или пароксизмални (10). Това налага изследване на функцията на щитовидната жлеза при пациенти с неясна хорея. След нормализиране на хормоналния статус хореята изчезва, а междувременно се повлиява от допаминергични блокери.

Различни **метаболитни нарушения** като хипер или хипогликемия, хипо или хипернатриемия, хипокалцемия, хипомагнеземия, хипо или хипер паратиреоидизъм могат да предизвикат хорея (10).

Polycythemia vera може при 1% от пациентите да дебютира с хорея, по-често при жени (10). Началото на заболяването е около 50 годишна възраст, хореята е двустранна и симетрична. Вероятно се дължи на намаления кръвен ток с последваща исхемия. Повлиява се от намаляване на хипервискозитета и антидопаминергични медикаменти (10).

Множествената склероза може да предизвика пароксизмални дизкинезии, двустранна или хемихорея и хемибализъм (10,16).

Често (до 18%) при деца с вродечни сърдечни заболявания до 2 седмици след кардио-пулмонален байпас с **дълбока хипотермия** се получава хореичен синдром (10). Хореята може да изчезне спонтанно до няколко месеца или да персистира с години. Патофизиологията на синдрома, който не се повлиява добре от терапия, не е известна.
Хореични синдроми се намират след раждане, при паранеопластичен синдром и при метастази (6). Множество интоксикации: с въглероден окис, литий и живак и други, някои медикаменти като амфетамини, допаминергични, антихолинергични, антихистаминови, трициклични антидипресанти, фенитоин и други също могат да предизвикат хорея (6). Има още множество медикаменти и заболявания, които могат да предизвикат хорея (Таблици 1-9).

Таблица 1. Медикаменти предизвикващи хорея

Невролептици	Естрогени
Блокери на допаминовите рецептори	Орални контрацептиви
Фенотиазини (chlorpromazine)	Опиати (methadone)
Бутирфенони (haloperidol)	Cinnarizine
Тиоксантини (thiothixene)	Flunarizine
Бензамиди (metoclopramide)	Verapamil
Леводопа	Amoxapine
Допаминови агонисти (bromocriptine, pergolide)	Baclofen
	Cyclizine
Амантадин	Cyclosporine
Антихолинергични медикаменти	Антихистамини
Phenytoin	Абстинентен синдром
Carbamazepine	Diazepam
Phenobarbital	Diazohide
Ethosuximide	Digoxin
Валпроати	Izoniazid
Амфетамини	Литии
Кокаин	Methyldopa
Кофеин	Pentamidine
Aminophylline	Ranitidine
Theophylline	Reserpine
Pemoline	Triazolam
Methylphenidate	Трициклични антидепресанти
Анаболни стероиди	

Таблица 2. Интоксикации предизвикващи хорея

Алкохол	Талии
Манган	Органични фосфати
Живак	Тулол
Въглероден окис	

Таблица 3. Наследствени и дегенеративни заболявания предизвикващи хорея

Алцхаймерова болест	Идиопатична калциноза на базалните ганглии
Нарушения на амино киселинната обмяна (фенилкетонурия, хомоцистинурия, цистинурия, болест на Hartnup и др.)	Болест на Leigh
	Синдром на Lesch-Nyhan
Нарушения на въглехидратната обмяна (галактоземия, мукополизахаридоза, муколипидоза, пируват дехидрогеназна недостатъчност)	Митохондриална енцефаломиопатия
	Множествена системна атрофия
	Миоклонус епилепсия
	Невроакантоцитоза
Липидози (GM1 и GM2 ганглиозидози, болест на Gaucher, сфинголипидози, метахроматична левкодистрофия, цероидна липофусциноза и др.)	Пароксизмална дистонична хореоатетоза
	Пароксизмална кинезигенна хореоатетоза
Атаксия-телеангиектазия	Болест на Pelizaeus-Merzbacher
Бенигнена наследствена хорея	Болест на Pick
Денторубропалидолуйзиева атрофия	Прогресивна супрануклеарна парализа
Фамилна стриарна некроза	Болест на Sturge-Weber
Синдром на Gilles de la Tourette	Сулфит-оксидазна недостатъчност
Болест на Hallervorden-Spatz	Хистиоцитоза
Наследствени спиноцеребеларни атаксии	Туберозна склероза
Болест на Huntington	Болест на Wilson
	Xeroderma pigmentosum

Таблица 5. Инфекциозни заболявания предизвикващи хорея

Скарлатина	Летаргичен енцефалит
Бактериален ендокардит	Вирусни менингоенцефалити (заушка, варицела, морбили, инфлуенца)
Лаймска болест	
Легионерска болест Тиф	Постваксинални енцефалити
Невролуес	Инфекциозна мононуклеоза
Токсоплазмоза	Herpes simplex енцефалит
Цистицеркоза	Болест на Creutzfeldt-Jacob
СПИН	Подостър склерозиращ паненцефалит
Енцефалит при mycolasma pneumoniae	

Таблица 4. Автоимунни и системни заболявания предизвикващи хорея

Лупус еритематозус	Хорея на Sydenham
Първичен антифосфолипиден синдром	Коклюш, варицела, дифтерия
Ревматоиден артрит	Серумна реакция към тетанусовя токсоид
Болест на Бехчет	Остра интермитентна порфирия
Синдром на Henoch-Schonlein	Polycythemia vera
Периартеритис нодоза	СаркоидозаСърповидно-клетъчна анемия
Синдром на Churg-Straus	Транзиторна миелопролиферативна болест

Таблица 6. Ендокринни и метаболитни заболяания предизвикващи хорея

Хипертиреоидизъм	Хипомагнезиемия
Хипо-, псевдохипо- и хипер-паратиреоидизъм	Чернодробни увреждания
Chorea gravidarum	Бъбречни увреждания
Болест на Addison	Бери-бери
Хипо- и хипер- гликемия	Енцефалопатия на Wernicke
Хипо- и хипер- натриемия	Пелагра
Хипокалциемия	Витамин B12 недостатъчност при деца

Таблица 7. Неоплазми предизвикващи хорея

Първични мозъчни тумори	Първична лимфома в централната нервна сиситема
Метастатични мозъчни тумори	
Паранеопластични синдроми	Остра лимфобластна левкемия

Таблица 8. Мозъчно съдови заболявания предизвикващи хорея

Субкортикален инфаркт в базалните ганглии	Епидурален хематом
	Субдурален хематом
Субкортикална исхемия в базалните ганглии	Болест Моя-Моя
	Съдови малформации
Таламичен кръвоизлив в базалните ганглии	

Таблица 9. Други заболявания предизвикващи хорея

Травма на главата	Инфантилна хорея при бронхопулмонална дизплазия
Мигрена	
Множествена склероза	Керникиктер
Възрастова оробуколингвална дискинезия	Детска физиологична хорея
Сенилна хорея	Детска церебрална парализа
След епилептичен статус	

ЛИТЕРАТУРА:
1. Agostino R., Berardelli A., Cruccu G., Pauletti G., Stocchi F., Manfredi M. Correlation between facial involuntary movements and abnormalities of blink and corneal reflexes in Huntington's chorea. Movement Disorders. 1988, 3, 4, 281-289.
2. Carter C.J., Benavides J., Dubois A. The biochemistry of Huntington's chorea. In: Disorders of movement: Clinical, pharmacological and physiological aspects. Eds: Quinn N.P., Jenner P.G. Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, London, 1989, 469-494.
3. Conneally, P.M. Huntington's disease. Genetics and epidemiology. Am. J. Hum. Genet., 1984, 36, 506-526.
4. Esteban A., Mateo D., Gimenez-Roldan S. Eearly detection of Huntington's disease. Blink reflex and levodopa load in presymptomatic and incipient subjects. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1981, 44, 43-48.
5. Fahn S. Clinical features and diagnosis of Huntington's disease, tardive dyskinesia and dystonias. In: Neurotransmitters and neuropeptides. Ed: Teychenne, P.F.: Excerptra Medica, Asia Pacific Congress Series No 32, Taipei 1983, 34-40.
6. Gilmore, R. Movement disorders in the eldery. Geriatrics. 1984, 39, 6, 65-76.
7. Gusella, J.F., MacDonald, M.E. Genetics and molecular biology of Huntington's disease. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C. McGraw-Hill, New York, 1997, 477-490.
8. Hefter H., Homberg V., Lance H., Freund H.J. Slowing of voluntary contractions in Huntington's disease. In: Motor Disturbances I. Eds.: Benecke R., Conrad B., Marsden C.D. Academic press, London. 1987, 243-251.
9. Hersch, S.M., Ferrante, R.J. Neuropathology and pathophysiology of Huntington's disease. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C. McGraw-Hill, New York, 1997, 503-518.
10. Lange H.W., Aulich A., Hefter H., Homberg V., Noth J., Podoll K., Strauss W. Benign heriditary chorea. A neuroradiologic, physiologic and psychometric investigation. In: Motor Disturbances I. Eds.: Benecke R., Conrad B., Marsden C.D. Academic press, London. 1987, 253-264.
10. Mark, M.H. Other choreatic disorders. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C. McGraw-Hill, New York, 1997, 527-539.
11. Marshall, F.J., Shoulson, I. Clinical features and treatment of Huntington's disease. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C. McGraw-Hill, New York, 1997, 491-502.
12. Noth J., Podoll K. Chorea/Ticks: Clinical aspects and treatment. In: Motor Disturbances I. Eds.: Benecke R., Conrad B., Marsden C.D. Academic press, London. 1987, 231-242.
13. Struppler A. Chorea/Ticks In: Motor Disturbances I. Eds.: Benecke R., Conrad B., Marsden C.D. Academic press, London. 1987, 265-272.
14. Sydenham, T. The entire works of Thomas Sydenham. London: Sydenham Society, 1848-1850.
15. Teychenne P.F. A review of the neurochemical basis and current rationale for treatment in Huntington's chorea, tardive dyskinesia and dystonia. In: Neurotransmitters and neuropeptides. Ed: Teychenne, P.F.: Excerptra Medica, Asia Pacific Congress Series No 32, Taipei 1983, 41-53.
16. Thompson P.D. Chorea. In: Disorders of movement: Clinical, pharmacological and physiological aspects. Eds: Quinn N.P., Jenner P.G. Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, London, 1989, 455-468.
17. Thompson P.D., Berardelli A., Rothwell J.C., Day B.L., Dick J.P.R., Benecke R., Marsden C.D. Pathophysiology of ticks and horea In: Motor Disturbances I. Eds.: Benecke R., Conrad B., Marsden C.D. Academic press, London. 1987, 213-230.

Адрес за кореспонденция:
Проф. Д-р И. Миланов,д.м.н.
Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" 1
София 1113, Тел. 703298, Факс 709309

Обзор
COMT ИНХИБИЦИ ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

П. Шотеков, Д. Стоилова
Неврологична клиника, Университетска болница "Александровска"
Медицински университет - София

SUMMARY

COMT INHIBITION IN PARKINSON'S DISEASE

P. Shotekov, D. Stoilova
Clinic of Neurology, University Hospital "Alexandrovska"
Medical University - Sofia

Levodopa has two main metabolitic pathways. The conversion of levodopa to dopamine by the enzyme dopa dexarboxylase (DDC) is the main catabolic reaction. The second is O-methylation of levodopa by catechol-O-methyltransferase (COMT) to 3-O-methyldopa. During the combined administration of levodopa plus DDC inhibitor, COMT becomes the most important pathway. The coadministration of a COMT inhibitor with levodopa and a DDC inhibitor results in a decreased peripheral metabolism, longer elimination half-life and no increase in its Cmax. As a result, there is a greater and more consistent bioavailability of levodopa in patients with Parkinson's disease and, therefore, reducing the total dose of levodopa and improving fluctuations in the response to each dose of levodopa, which usually develop after chronic treatment. The second generation COMT inhibitors (Entacapone, Tolcapone) are potent, highly selective, reversible and orally active agents. The short or long-term coadministration of COMT inhibitors with levodopa and a DDC inhibitor results in a significant improvement in patients response to levodopa compared with the administration of levodopa and a DDC inhibitor alone in patients with motor fluctuations. This improvement is observed as increased patient ON time, decreased OFF time and an improvement in the UPDRS - total, motor and activities of daily living scores. Levodopa doses are significantly decreased. The most common adverse events of COMT inhibitors are dopaminergic, which are related to their ability to potentiate the effects of levodopa. But, the COMT inhibitor Tolcapone has been associated with serious hepatic reactions - three cases of acute, fatal fulminant hepatitis are described. These cases led to the withdrawal of Tolcapone from the European market and the very rigid monitoring guidelines in the USA.
Key words: COMT inhibitors; Entacapone; Tolcapone; Levodopa; Parkinson's disease

РЕЗЮМЕ

Леводопа има два основни пътя за периферен метаболизъм. Конверсията на леводопа в допамин с участието на ензима допа декарбоксилаза (DDC) е главната катаболна реакция. Вторият път е О-метилиране на леводопа от катехол-О-метилтрансфераза (COMT) до 3-О-метилдопа. При приложение на комбинирани препарати на леводопа с DDC инхибитор, COMT придобива доминираща роля. Добавянето на COMT инхибитор към стандар-

тната терапия с леводопа и DDC инхибитор обуславя редукция в периферния метаболизъм на леводопа, удължаване на елиминационния й полуживот, без промяна в нейната Cmax. В резултат на това се установява по-висока и константна бионаличност на леводопа при пациентите с Паркинсонова болест и като следствие се редуцира общата доза и се повлияват флуктуациите в отговора на всяка доза леводопа, които обичайно съпътстват продължителната терапия с нея. Втората генерация COMT инхибитори (Entacapone, Tolcapone) са мощни, високо селективни, обратими и ефективни при перорално приложение агенти. Краткотрайното или дълготрайно добавяне на COMT инхибитор към терапията с леводопа и DDC инхибитор обуславя сигнификатно подобър отговор към леводопа в сравнение със самостоятелното им приложение при пациенти с двигателни флуктуации. Това подобрение се отчита като увеличение в ON периода, намаление на OFF фазата и по-нисък сбор по UPDRS - обща скала, двигателна и дневна активност. Дозите леводопа са сигнификантно понижени. Най-честите странични ефекти на COMT инхибиторите са допаминергични и се асоциират с потенциране на ефектите на леводопа. Но, COMT инхибиторът Tolcapone е свързан и със сериозни чернодробни увреждания - описани са 3 случая на остър, фатален фулминантен хепатит. Те стават причина за изтеглянето на Tolcapone от Европейския пазар и за строги рестрикции за приложението му в САЩ.

Ключови думи: COMT инхибитори; Ентакапон; Толкапон; Леводопа; Паркинсонова болест

Терапията с леводопа продължава да бъде най-ефективната стратегия в лечението на болестта на Parkinson. Но леводопа не е идеалното лекарство за нея. Тя има къс плазмен елиминационен полуживот от 1-2h, дължащ се на нейния бърз и множествен периферен метаболизъм. Така че единствено малка фракция от перорално приетата леводопа достига до мозъка, където се декарбоксилира до допамин. От друга страна, няколко години след началото на леводопа-терапията ефективността й намалява и се развиват усложнения от продължителното лечение, каквито са двигателните флуктуации.

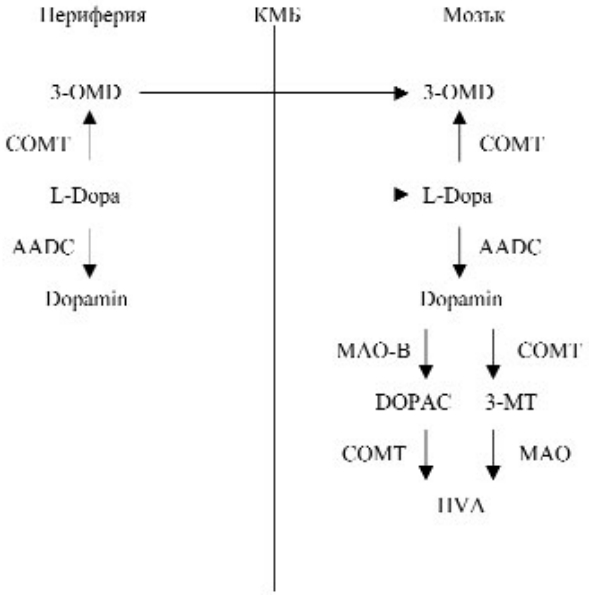
Периферният метаболизъм на леводопа се осъществява по два основни - декарбоксилиране (70%) и О-метилиране (10%) и два второстепенни пътя - трансаминиране и окисление. (22, 40) Ароматната аминокиселинна декарбоксилаза (AADC, допа-декарбоксилаза) превръща леводопа в допамин. Катехол-О-метилтрансферазата (Catechol-O-methyltransferase, COMT) метилира леводопа до неактивния метаболит 3-О-метилдопа (3-OMD). Блокирането на декарбоксилазата с приложението на допа-декарбоксилазен инхибитор (Carbidopa, Benzerazide) в комбинираните препарати Sinemet и Madopar увеличава бионаличността на леводопа, но същевременно измества метаболизма й към COMT, който път става доминиращ. (22, 27, 31)

COMT е интрацелуларен ензим широко застъпен в периферните тъкани. Най-висока е неговата активност в черния дроб, бъбреците и интестиналния тракт. Само малка част от леводопа се метилира от централната COMT в мозъка. (16, 23, 40) Образуваната 3-О-метилдопа има дълъг плазмен полуживот от 15-18h и нейната концентрация неколкократно превишава тази на леводопа. Този метаболит преминава кръвно-мозъчната бариера, като при процеса на пренос влиза в конкурентни взаимоотношения с леводопа поради налично структурно сходство и така намалява нейното количеството в мозъка. 3-О-метилдопа кумулира в организма и се счита за фактор в развитието на моторни флуктуации при дълготрайна терапия с леводопа. (5, 6, 22, 40)

От друга страна, в мозъка COMT е основен ензим в метаболизма на допамина. Заедно с моноаминооксидаза тип В (МАО-В) осъществяват двата пътя за ензимно разграждане на невротрансмитера. Под въздействието на МАО-В допамина се катаболизира до дихидроксифенилоцетна киселина (DOPAC), а с участието на COMT - до 3-метокситирамин (3-MT). След това двата ензима разменят субстратите си за продукцията на крайния метаболит - хомованилова киселина (HVA). (26) (Фиг.1)

Следователно, за да бъде съхранена леводопа в периферията, а оттам и допамина, е необходимо освен инхибиране на допа-декарбоксилазата, така също и на COMT. Това ще доведе и до редукция на потенциално свързания с моторните флуктуации метаболит - 3-О-метилдопа.

Фигура 1. Участие на COMT в метаболизма на леводопа и допамин



COMT ИНХИБИТОРИ

Първа генерация COMT инхибитори (Pyrogallol, Tropolone, Dopacetamide, U-0521 и др.) са разработени и започват да се тестват през 70-те и 80-те години на XX век. (13, 33, 34) Резултатите, обаче, са разочароващи - субстанциите са с ниска селективност към COMT, слаба ефективност и изразена токсичност.

Впоследствие няколко лаборатории синтезират мощни, високо селективни, нетоксични и ефективни при перорално приложение COMT инхибитори (втора генерация COMT инхибитори) - Entacapone, Tolcapone, Nitecapone. Entacapone и Nitecapone повлияват периферната COMT, докато Tolcapone преминава през кръвномозъчната бариера и инхибира както периферния, така и мозъчния ензим. (9, 16, 19, 22)

Понастоящем Entacapone е единствения COMT инхибитор използван в клиничната практика - в Европа и в някои други страни (Канада, Австралия) Tolcapone е изтеглен от употреба. В САЩ медикаментът, макар и с големи рестрикции, все още намира приложение в лечението на пациенти с Паркинсонова болест. При Nitecapone са в ход клинични проучвания на ефектив-

ността му.

Entacapone (E-2-cyano-N,N-diethyl-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl) propenamide) е мощен, селективен, обратим периферен COMT инхибитор. (5, 14, 15, 19, 40) Той има линейна фармакокинетика в дози 5-800mg. (Табл.1) Неговата системна бионаличност варира между 29-46%. Entacapone се метаболизира в черния дроб. Главният метаболитен път на лекарството при човека е чрез изомеризация до Z-изомер, (той е толкова ефективен COMT инхибитор, колкото и самия Entacapone), и глюкуронирane на Entacapone и неговия Z-изомер. (45) Липсата на последващ метаболизъм вероятно определя безопасния черодробен профил на Entacapone за разлика от Tolcapone. (31) Entacapone има къс елиминационен полуживот. Елиминацията следва 2-3 компонентен модел. След орално приложение t1/2β на Entacapone е 0,5-0,7h (90%) и t1/2γ - 2,4-3,5h (10%). Излъчването е основно чрез жлъчката, 10% се екскретират с урината.

Tolcapone (3,4-dihydroxy-4'-methyl-5-nitrobenzophenone) е мощен, селективен, реверзибилен COMT инхибитор с двойно действие - периферно, (вероятно водещо) и централно. (5, 9, 14, 40, 42) Той има линейна фармакокинетика при дози 5-800mg. (Табл.1) Tolcapone се метаболизира в черния дроб чрез глюкуронирane, метилиране и оксидация. Системната му бионаличност е по-висока от тази на Entacapone - 60% при 200mg доза. Той се елиминира бързо от организма - t1/2el е 2h след единична орална доза от 200mg (между1,7-3,4h за 5-800mg дозов интервал).

ОСОБЕНОСТИ НА COMT ИНХИБИЦИЯТА В УСЛОВИЯ НА ЛЕВОДОПА - ТЕРАПИЯ

Entacapone сигнификантно увеличава бионаличността на леводопа чрез редукция на метаболитната й конверсия до 3-О-метилдопа. В здрави лица (2, 18) Entacapone доза-зависимо повишава AUC на леводопа, същевременно при Cmax и tmax липсва промяна, а AUC на 3-О-метилдопа показва също доза-зависима редукция. Фармакокинетиката на допа-декарбоксилазния инхибитор не се изменя от единична 200mg доза Entacapone. Ефектът на Entacapone върху бионаличността на леводопа е малко по-слаб при използване на препарат с контролирано освобождаване (2), отколкото при стандартен леводопа-медикамент.

В сравнение с резултатите при здрави доброволци, при пациенти с Паркинсонова болест единична доза от 200mg Entacapone забавя елиминирането на леводопа. И при тях Entacapone сигнификантно увеличава AUC на леводопа, а Cmax и tmax не се променят. (17, 24, 25, 27, 37, 38) При болните с Паркинсонова болест се наблюдава високо базално ниво на 3-О-метилдопа (резултат от дълготрайна леводопа/допа-декарбоксилазен инхибитор терапия), което не се променя (17, 24, 25, 37) или се редуцира слабо (38) от единична доза Entacapone. (Табл.2)

В цитираните проучвания дози по-високи от 200mg не увеличават съществено AUC на леводопа, което определя тази доза като оптималната еднократна доза на Entacapone.

Продължителната терапия с Entacapone 200mg към всяка доза леводопа (17, 27, 37) за период 1-8 седмици демонстрира аналогични промени в кинетиката на леводопа. Плазменото ниво на 3-О-метилдопа е съществено понижено (с 45-63%) в условия на дълготрайна терапия с Entacapone. За това допринася както инхибирането на COMT активността, така и редукцията на дневната доза леводопа.

Таблица 1. Фармакокинетични и фармакодинамични особености на COMT инхибиторите (приложение на единична перорална доза на здрави доброволци) (Легенда: Cmax - максимална концентрация, tmax - време за достигане на Cmax, AUC - площ под кривата плазмена концентрация-време)

ПОКАЗАТЕЛИ	ENTACAPONE (KERÄNEN ET AL.1994)	TOLCAPONE (DINGEMANSE ET AL.1995)
Дозов интервал	5-800mg	5-800mg
C_{max}	доза-зависима 1,1μg/ml-100mg 1,8 μg/ml-200mg	доза-зависима 4,6μg/ml-100mg 5,7-6,3μg/ml-200mg
t_{max}	0,4-0,9h	0,9-2h
AUC	доза-зависим 0,7h.μg/ml 100mg 1,6h.μg/ml 200mg	доза-зависим 12,2h.μg/ml 100mg 17,5-18,5h.μg/ml 200mg
Бионаличност	32% - 100mg 36% 200mg	60% - 200mg
Максимално инхибиране на COMT	36-55% - 100mg 42-65% - 200mg 66-82% - 800mg	72-85% - 100mg 80-87% - 200mg 89-97% - 800mg
Време за пълно възстановяване на активността на COMT	4h 100mg 8h – 200mg 8h 800mg	13-15h 100mg 15-21h – 200mg 22-23h 800mg

Таблица 2. Повлияване на кинетиката на леводопа от единична доза (200mg) COMT инхибитор (Легенда: * - ефект на единична доза от 400mg; (^) или (v) - несигнификантно повишение или понижение; AUC - площ под кривата плазмена концентрация-време; Cmax - максимална плазмена концентрация; tmax - време до Cmax; t1/2 - елиминационен полуживот)

Проучване	Субекти	Дизайн	Levodopa				AUC		
			AUC	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$	3-OMD	DOPAC	HVA
Entacapone									
Keränen et al. 1993	здрави доброволци	отворено	↑ 42% ↑65%*	—	—(↑)	—	↓46% ↓58%*	↑	—
Merello et al. 1994	пациенти с Парк. болест	двойно-сляпо	↑	—	—	няма данни	—	(↑)	(↓)
Ruottinen and Rinne 1996	пациенти с Парк. болест	двойно сляпо	↑23% ↑23%*	—	— ↑*	↑39% ↑35%*	↓13% ↓11%*	↑	↓
Tolcapone									
Dingemanse et al. 1995	здрави доброволци	двойно-сляпо	↑100% ↑90%*	—	—	↑80% ↑30%*	↓78% ↓81%*	няма данни	Няма данни
Limousin et al. 1995	пациенти с Парк. болест	двойно-сляпо	↑58% ↑81%*	—	—	↑78% ↑64%*	—	няма данни	Няма данни

Единична доза Tolcapone, приложена върху здрави доброволци подчертано увеличава AUC на леводопа, с доза-зависим ефект до 200mg. (9, 41) При тази доза AUC на леводопа приблизително се удвоява. При по-високи дози е налице плато-ефект или дори несигнификантно понижение на AUC. Cmax не се изменя, а при tmax не се наблюдава сигнификантна промяна при дози от 200mg, при по-високи дози tmax изразено нараства. T1/2 на леводопа се удължава от Tolcapone. AUC на 3-О-метилдопа показва изявено, доза-зависимо понижение. На базата на тези данни 100-200mg Tolcapone се приемат за оптималната единична доза.

При проучвания върху пациенти с Паркинсонова болест единична доза 200-400mg Tolcapone дава подобни резултати - сигнификантно увеличение на AUC и t1/2 на леводопа, без да се променят Cmax и tmax. (7, 10, 21, 36) Дълготрайната терапия с Tolcapone води до нарастване на AUC на леводопа (с 34%) и t1/2 (с 81%), AUC на 3-О-метилдопа е също подчертано намален. (46) (Табл.2)

КЛИНИЧЕН ЕФЕКТ НА COMT ИНХИБИТОРИТЕ

Клиничната ефективност на Entacapone и Tolcapone е изследвана в няколко отворени и двойно-слепи проучвания. И двата медикамента са ефективни при терапия на пациенти с Паркинсонова болест и "end-of-dose" двигателни флуктуации. Съпоставянето на постигнатите резултати на Entacapone и Tolcapone е трудно, поради различия в подбора на пациентите, дизайна на проучване, периода на лечение и в отчитане на резултатите. Сравнителни проучвания между двата медикамента не са правени.

Приложението на единична доза (50-400mg) Entacapone към леводопа-препарат (Леводопа тест) при пациенти с Паркинсонова болест и моторни флуктуации (24, 28, 38, 39) е свързано със сигнификантно увеличение продължителността на ON периода - с около 30-40%, оценен чрез Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), "tapping" и "walking" теста. Времето до началото на моторния отговор (ON латентност) и времето за достигане на максималния отговор (ON пик) не се променят от 200mg Entacapone - оптималната единична доза на медикамента. Леводопа - индуцираните дискинезии, (съпътстващи ON фазата при голям брой пациенти с моторни флуктуации), се засилват от Entacapone. Продължителността на дискинезиите се увеличава най-често паралелно на увеличението на ON

Таблица 3. Клиничен ефект от приложението на единична доза COMT инхибитор към леводопа-препарат при пациенти с Паркинсонова болест с двигателни флуктуации

Проучване	Брой пациенти	Доза mg	Дизайн	ON			Дискинезии		
				Времетраене	Латентност	Пик	Времетраене	Латентност	Сила
Entacapone									
Merello et al. 1994	12	200 800	двойно-сляпо	↑27% ↑30%	няма данни	— —	няма данни	няма данни	↑ ↑
Ruottinen and Rinne 1996	20	50 400	двойно-сляпо	↑21% 100mg (↑) – 400mg	— ↑	— —	↑32% (↑)	— ↑	— —
Tolcapone									
Limousin et al. 1995	10	200-400	двойно-сляпо	↑65% - 200mg ↑77% - 400mg	—	няма данни	няма данни	няма данни	— ↑
Davis et al. 1995	10	50-800	двойно-сляпо	↑28% - 200mg ↑38% - 400mg	няма данни	няма данни	↑	няма данни	—

фазата. (37, 38) (Табл.3)

Приложението на единична доза Tolcapone (8, 21, 36) увеличава продължителността на ON периода приблизително с 70%. Продължителността на леводопа - индуцираните дискинезии също се увеличава, но тежестта им остава непроменена. (Табл.3)

Клиничната ефективност на Entacapone е потвърдена и в условия на продължителна терапия. (11, 12, 17, 28, 29, 30, 35, 37, 39) (Табл.4) В проучването на Nutt et al. (28), включващо 15 пациента с Паркинсонова болест и "end-of-dose" флуктуации за 8 седмици се установява редукция на дневната доза леводопа с 27%. Пациентите съобщават за 77% ON време, което спада до 44% след прекратяване на приема на Entacapone. В изследването на Ruottinen and Rinne (37) Entacapone води до увеличаване продължителността на ON фазата с 48% за 4 седмици. Три големи, мултицентрови, двойно-слепи шестмесечни проучвания (Parkinson Study Group 1997, Nordic Study Group 1998 и Celomen Study Group 2002), включващи съответно 205, 171 и 301 пациента с Паркинсонова болест и "wearing off" феномен (в Celomen Study са включени и 41 болни без двигателни флуктуации) доказват ефективността на Entacapone спрямо плацебо.

Резултатите от Parkinson Study Group (12) показват:
- Entacapone увеличава процентно ON периода с 5 пункта спрямо плацебо или с около 1h/24h на 8, 16 и 24 седмица;
- На 24 седмица UPDRS е подобрена с приблизително 10% при пациенти с Entacapone спрямо тези с плацебо;
- Ефектът на Entacapone е по-подчертан при пациенти с по-тежка клинична картина (ON фаза <55%);
- Плазменото ниво на 3-О-метилдопа е по-ниско с 57,8% в края на проучването;
- При премахване на Entacapone от терапията се отчита пълна и бърза загуба на настъпилото подобрение;
- Дозата на леводопа се редуцира с 12% или с около 100mg дневно.

Резултатите от Nordic Study (35) показват:
- Entacapone увеличава продължителността на ON фазата с 1,2h;
- Entacapone редуцира OFF периода с 1,3h/18h;
- Entacapone сигнификантно редуцира дозата на леводопа (средно понижение - 102mg);
- Отнемането на Entacapone води до повишаване на OFF периода до изходното ниво. (Табл.4)

Резултатите от Celomen Study (30) демонстрират:
- Сигнификантно увеличение на ON фазата - с 1,7h (повишение от 62% на 72%);
- OFF периода е понижен съответно с 1,5h;
- Общият сбор по UPDRS, както и този за двигателна (III) и дневна активност (II) е сигнификантно подобрен в групата с Entacapone спрямо плацебо (за II - понижение с 1,1, за III - с 3,3 точки);
- Дозата на леводопа е намалена средно с 54mg;
- Добавянето на Entacapone към леводопа при пациенти с Паркинсонова болест без флуктуации също е свързано

с по-добър резултат от UPDRS и с понижение на дозата на леводопа, но резултатите не са статистически значими поради малкия брой изследвани пациенти. (Табл.4) Клиничният ефект на Tolcapone е изследван не само при пациенти с "end-of-dose", но и при болни на леводопа-терапия без флуктуации. (1, 4, 20, 32, 43) При продължителни, двойно-слепи проучвания на болни с "wearing off" феномен Tolcapone 600mg/24h увеличава дневния ON период с 4-34%. (4, 20) Респективно OFF фазата се редуцира с 19-39%. (1, 4, 32) Средната дневна доза на леводопа е понижена с 21-32mg (6-8%) при 100-200mg Tolcapone три пъти дневно при болни без флуктуации (43) и с 109-166mg (16-21%) при Tolcapone в доза 3x100mg и с 80-207mg (12-26%) при Tolcapone в доза 3x200mg при пациенти с моторни флуктуации. (1, 4, 20, 32) (Табл.4)

СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

Комбинацията Entacapone - Леводопа/допа-декарбоксилазен инхибитор се понася добре както при приложение на здрави доброволци, така и на пациенти с Паркинсонова болест. (2, 11, 17, 24, 25, 30, 40) Повечето странични ефекти са леводопа - асоциирани - от увеличена

Таблица 4. Клиничен ефект от включването на COMT инхибитор към терапията с леводопа при пациенти с Паркинсонова болест с двигателни флуктуации

Проучване	Брой пациенти - без тези с placebo	Продължителност (седм.)	Доза mg	Дизайн	OFF (% дневно)	ON (% дневно)	Levodopa доза	Levodopa Брой приеми	UPDRS Двиг. активност
Entacapone									
Ruottinen and Rinne 1996	26	4	800 2000	двойно-сляпо		↑21%	↓16%		
Parkinson Study Group 1997	103	24	800-2000	двойно-сляпо		60%→ 65%	↓12%	–	↓10%
Rinne et al. 1998	85	24	800-2000	двойно-сляпо		↑13%	↓12%		
Celomen Study Group 2002	197	24	400-2000	двойно-сляпо	↓1,6h	↑1,7h (↑9,9%)	↓54 mg		
Tolcapone									
Rajput et al. 1997	69 67	12	300 600	двойно-сляпо	↓32% ↓48%		↓21% ↓24%	↓0,6 ↓0.7	(↓) (↓)
Baas et al. 1997	60 59	12	300 600	двойно-сляпо	↓32% ↓26%	↑21% ↑21%	↓16% ↓18%		(↓) ↓
Waters et al. 1997	98 98	24	300 600	двойно-сляпо	стабилна ПБ без флуктуации	стабилна ПБ без флуктуации	↓6% ↓8%		↓ ↓

бионаличност на леводопа и съответно засилена допаминергична стимулация. Най-често са леки и транзиторни. Купират се след корекция на дозата на леводопа. (Табл. 5)
Терапията с Entacapone не е асоциирана с чернодробна токсичност. (Табл. 6)

При лечение с Tolcapone също се регистрират предимно допаминергични странични ефекти. (20, 36, 42, 43) Но този COMT инхибитор е свързан с увеличение на чернодробните ензими (ALT, AST) повече от три пъти над горна граница на нормата при 1% от пациентите с 100mg доза и в 3% от тези с 200mg единична доза. При по-малък процент болни се наблюдава още по-манифестно покачване на стойностите им. (42) (Табл. 7)

Нещо повече, три случая на остър, фатален фулминантен хепатит са наблюдавани при терапия с Tolcapone (3, European Medicine Evaluation Agency 1998). Те стават причина Tolcapone да бъде изтеглен от фармацевтичния пазар на Европа и от някои други страни в края на 1998 година. В САЩ лекарството е разрешено за употреба, но при значителни рестрикции и задължително мониториране на чернодробни функции: през първата година от началото на терапията на всеки 2 седмици, 12-18 месец - през 4 седмици, след което през 2 месеца. При увеличение на AST и/или ALT над горна граница на нормата лекарството се спира. (44)

В заключение, Entacapone и Tolcapone са мощни, селективни и обратими COMT инхибитори. Добавянето им към стандартната леводопа/допа-декарбоксилазен инхибитор терапия обуславя редукция на периферния метаболизъм на леводопа и по-високо и стабилно плазмено ниво. Нараства количеството леводопа, преминало през кръвно-мозъчната бариера с увеличена и по-константна мозъчна бионаличност, а оттам и с по-физиологична допаминергична стимулация на стриатума.

Проведените клинични проучвания подкрепят благоприятния терапевтичен ефект на COMT инхибиторите в лечението на пациенти с Паркинсонова болест с "end-of-dose" двигателни флуктуации. Установява се сигнификантна редукция на дозата на леводопа, увеличава се ON периода и се подобрява общата оценка по UPDRS скалата.

Таблица 5. Странични ефекти на терапията с Entacapone (данни на Orion Corporation, Finland 1998)

СТРАНИЧЕН ЕФЕКТ	ENTACAPONE (n=406)	PLACEBO (n=296)
Дискинезии	27,3%	13,9%
Промяна в цвета на урината	12,6%	0%
Гадене	11,1%	6,1%
Диария	8,4%	3%
Замайване	7,1%	5,1%
Коремна болка	7%	3%
Безсъние	4,4%	3,7%
Умора	4%	2%
Сухота в устата	4%	0%
Халюцинации	3,4%	2,4%

Таблица 6. Увеличение на чернодробните ензими (AST, ALT) при терапия с Entacapone (Orion Corporation 1998)

	ENTACAPONE (n=602)	PLACEBO (n=401)
Увеличение на		
AST	4%	6,1%
ALT	5,3%	4,3%
Увеличение над три пъти горна граница на нормата		
AST	0,3%	0,3%
ALT	0,5%	0,5%

Таблица 7. Клиничнозначимо увеличение на чернодробните ензими (AST или ALT) при терапия с Tolcapone (данни на Roche Laboratories 1998)

ДОЗА	УВЕЛИЧЕНИЕ НАД 3 ПЪТИ ОТ НОРМАТА	УВЕЛИЧЕНИЕ НАД 8 ПЪТИ ОТ НОРМАТА
3x100 mg	1,0%	0,3%
3x200mg	3,0%	0,7%

ЛИТЕРАТУРА

1. Agid Y., Destee A., Durif F. et al.: Tolcapone, bromocriptin and Parkinson?s disease. Lancet 1997; 350: 712-713
2. Ahtila S., Kaakkola S., Gordin A. et al.: Effects of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa after administration of controlled-release levodopa-carbidopa in volunteers. Clin Neuropharmacol 1995; 18: 46-57
3. Assal F., Spahr L.,Hadengue A. et al.: Tolcapone and fulminant hepatitis. Lancet 1998; 352: 958
4. Baas H., Beiske A., Ghika J. et al.: Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 421-428
5. Bonifati V. and Meco G.: New, selective catechol-O-methyltransferase inhibitors as therapeutic agents in Parkinson's disease. Pharmacol Ther 1999; 81: 1-36
6. Cedarbaum J., Kutt H. and McDowell, F.: Clinical significance of the relationship between O-methyldopa levels and levodopa intake. Neurology 1988; 38: 533-536
7. Davis T., Roznoski M. and Burns, R.: Acute effects of COMT inhibition on L-DOPA pharmacokinetics in patients treated with carbidopa and selegiline. Clin Neuropharmacol 1995; 18: 333-337
8. Davis T., Roznoski M. and Burns, R.: Effects of tolcapone in Parkinson?s patients taking l-dihydroxyphenylalanine/carbidopa and selegiline. Mov Disord 1995; 10: 349-351
9. Dingemanse J., Jorga K., Schmitt M. et al.: Integrated pharmacokinetics and

pharmacodynamics of the novel catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone during first administration to humans. Clin Pharmacol Ther 1995; 57: 508-517
10. Dingemanse J., Jorga K., Zurcher G, Schmitt M. et al.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between the COMT inhibitor tolcapone and single dose levodopa. Br J Clin Pharmacol 1995; 40: 253-262
11. Durif F., Devaux I., Pere J., Delumeau J., Bourdeix I. on behalf of the F-01 Study Group: Efficacy and tolerability of entacapone as adjunctive therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose deterioration in daily medical practice: an open, multicenter study. Eur Neural 2001; 45: 111-118
12. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa - treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. Ann Neurol 1997; 42: 747-755
13. Ericsson, A.D.: Potentiation of the L-Dopa effect in man by the use of catecho-O-methyltransferase inhibitors. J Neurol Sci 1971; 14: 193-197
14. Ford B. and Fahn S.: Agents for treating Parkinson's disease and other movement disorders. In: Rowland L. ed. "Current neurologic drugs" Sec. ed. Baltimore, Md: Williams$Wilkins 1998; 332-342
15. Holm K. and Spencer C.: Entacapone. Drugs 1999; 58: 159-177
16. Kaakkola S., Gordin A. and Mannisto P.: General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol-O-methyltransferase. Gen Pharmacol 1994; 25: 813-824
17. Kaakkola S., Teravainen H., Ahtila S. et al.: Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients. Neurology 1994; 44: 77-80
18. Keranen T., Gordin A., Harjola V. et al.: The effect of catechol-O-methyltransferase inhibition by entacapone on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa in healthy volunteers. Clin Neuropharmacol 1993; 16: 145-156
19. Keranen T., Gordin A., Karlsson M., Korpela K. et al.: Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 151-157
20. Kurth M., Adler C., St. Hilaire M., Singer C. et al.: Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Neurology 1997; 48: 81-87
21. Limousin P., Pollak P., Pfefen J. et al.: Acute administration of levodopa-benserazide and tolcapone, a COMT inhibitor, in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1995; 18:258-265
22. Mannisto P. and Kaakkola S.: Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. Pharmacol Reviews 1999; 51: 593-628
23. Mannisto P., Ulmanen I., Lundstrom K., Taskinen J. et al.: Characteristics of catechol-O-methyltransferase (COMT) and properties of selective COMT inhibitors. Prog Drug Res 1992; 39: 291-350
24. Merello M., Lees A., Webster R. et al.: Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 186-189
25. Myllyla V., Sotaniemi K., Illi A. et al.: Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics of levodopa and on cardiovascular responses in patients with Parkinson's disease. Eur. J Clin Pharmacol 1993; 45: 419-423
26. Napolitano A., Cesura A. and Da Prada M.: The role of monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. J Neural Transm Suppl. 1995; 45: 35-45
27. Nutt J. G.: Effects of catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibition on the pharmacokinetics of L-DOPA. Adv Neurol 1996; 69: 493-496
28 Nutt J., Woodward W., Stone C. et al.: Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. Neurology 1994; 44: 913-919
29. Piccini P., Brooks D., Korpela K. et al.: The catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone enhances the pharmacokinetic and clinical response to Sinemet CR in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 589-594
30. Poewe W., Deuschl G., Gordin A., Kultalahti E., Leinonen M. and the Celomen Study Group: Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal Levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). Acta Neurol Scand 2002; 105: 245-255
31. Rabasseda X.: Perspectives in the treatment of Parkinson's disease: COMT inhibitors open up new treatment strategies. Drugs of today 1999; 35: 701-717
32 Rajput A., Martin W., Saint-Hilaire M. et al.: Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Neurology 1997; 49: 1066-1071
33 Reches A. and Fahn S.: Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's disease. Adv Neurol 1984; 40: 171-179
34. Reilly D., Rivera-Calimlim L. and Van Dyke D.: Catechol-O-methyltransferase activity: a determinant of levodopa response. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 278-286
35. Rinne U. K., Larsen J., Siden A., Worm-Petersen J. and the Nomecomt Study Group: Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Neurology 1998; 51: 1309-1314
36 Roberts J., Cora-Locatelli G., Bravi D. et al.: Catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone prolongs levodopa/carbidopa action in parkinsonian patients. Neurology 1993; 43: 2685-2688
37. Ruottinen H. M. and Rinne U.K.: Effect of one month's treatment with peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, entacapone, on pharmacokinetics and motor response to levodopa in advanced parkinsonian patients. Clin Neuropharmacol 1996; 19: 222-233
38 Ruottinen H. M. and Rinne U.K.: A double-blind pharmacokinetic and clinical dose - response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1996; 19: 283-296
39. Ruottinen H. M. and Rinne U.K.: Entacapone prolongs levodopa response in a one month double-blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 36-40
40. Ruottinen H. M. and Rinne U.K.: COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Suppl. 3 1998; 245: 25-34
41. Sèdek G., Jorga K., Schmitt M et al.: Effect of tolcapone on plasma levodopa concentrations after coadministration with levodopa/carbidopa to healthy volunteers. Clin Neuropharmacol 1997; 20: 531-541
42. Tasmar (package insert). Nutley, NJ: Roche Laboratories 1998
43. Waters C., Kurth M., Bailey P., Shulman L. et al.: Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. Neurology 1997; 49: 665-671
44. Waters, C.: Diagnosis and management of Parkinson's disease. Third. ed. NY: Profess. Communic. Inc. 2002: 1-234
45. Wikberg T., Vuorela A., Ottoila P. and Taskinen J.: Identification of major metabolites of the catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone in rats and humans. Drug Metab Dispos 1993; 21: 81-92
46. Yamamoto M., Yokochi M., Kuno S. et al.: Effects of tolcapone, a catechol-O-methyltransferase inhibitor, on motor symptoms and pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson's disease. J Neur Transm Gen Sect 1997; 104: 229-236

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р Пенко Шотеков
Неврологична клиника, Университетска болница "Александровска"
МУ - София 1431; ул."Г. Софийски" 1
Тел. (02) 9230673

Обзор
НЕВРАЛЕН КОНТРОЛ НА ДОЛНИ УРИНАРНИ ПЪТИЩА И ТИПОВЕ РАЗСТРОЙСТВА.

Д. Георгиев, Н. Топалов
Специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум"

SUMMARY

NEURAL CONTROL OF THE LOWER URINARY TRACT AND TYPES OF DISTURBANCES.

D.Georgiev, N. Topalov

The lower urinary tract comprises the bladder and urethra, and is supported by muscles and ligaments. Both the autonomic (parasympathetic and sympathetic) and somatic nervous systems innervate the lower urinary tract. The parasympathetic nervous system mediates contraction of the detrusor muscle (i.e. micturition) while the sympathetic nervous system contributes to urine storage via relaxation of the detrusor muscle and contraction of the urethra.

There are two reflexes controlling continence and micturition: urine storage reflex and voiding reflex. The supraspinal regulation of reflexes include some brainstem and cerebral structures : pontine micturition center, periaqueductal gray, medial prefrontal cortex, nucleus raphe, L-region etc.

We define two types of micturitin disturbances: one with lesion in the basic components of the spinal reflexes of lower urinary tract, other with lesion in the structures of the supraspinal regulation.

Particular interest for the neurological practice is the overactive bladder, wich is the common and distressing condition that can affect many patients and need effective and well tolerated therapy.

Key words:lower urinary tract, supraspinal regulation, spinal regulation, micturition disturbances

РЕЗЮМЕ

Долните уринарни пътища включват пикочния мехур, уретрата и урогениталната диафрагма. Инервацията на долните уринарни пътища се осъществява от парасимпатиковата, симпатиковата и соматичната нервна система. Парасимпатикувата нервна система медиира контракцията на детрузорния мускул (т.е. микцията), докато симпатикусът контролира изпълването на пикочния мехур с урина посредством релаксация на детрузорния мускул и контракция на уретрата.

Два рефлекса контролират континенцията и микцията: рефлексът на изпълване и рефлексът на изпразване на пикочния мехур. Супраспиналната регулация на рефлексите включва някои церебрални и стволови структури: понтинния център на микцията, периакведуктално сиво вещество, медиалния префронтален кортекс, нуклеус рафе, L-регион и др.

Могат да се дефинират два типа микционни разстройства: такива, при които патологичен процес увреждa някой от компонентите на спиналните рефлекси на долните уринарни пътища и други, при които са засегнати структури на супраспиналната регулация.

Особен интерес за неврологичната клинична практика представлява детрузорната хиперактивност, която е често срещан синдром, водещ до психотравматизиране на болните и изискващ ефективна терапия.

Ключови думи: долни уринални пътища, супраспиналната регулация, стинална регулация, микционни разстройства

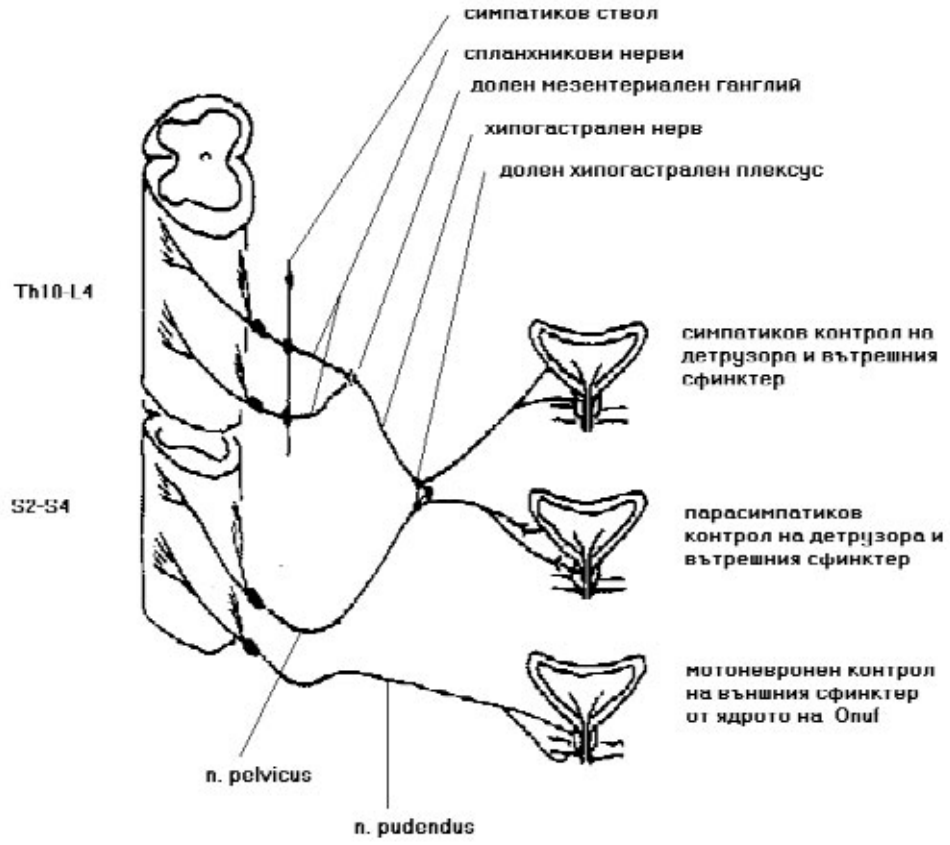
Микционните смущения са симптом на някои тежки неврологични заболявания и са една от причините за сериозна инвалидизация на болните. Тези нарушения затрудняват значително тяхната социална вградимост. Познаването на анатомофизиологичните механизми, които осъществяват невралния контрол на долните уринарни пътища, както и изясняването на различните видове разстройства са изключително важни за правилното лечение на микционните нарушения. Поради това ние по-подробно представяме спиналните и супраспиналните механизми на регулация на долните уринарни пътища, както и най-честите им разстройства.

Долните уринарни пътища (ДУП) включват пикочния мехур, съставен изцяло от детрузорния мускул, уретрата с включения в нея гладкомускулен вътрешен сфинктер и урогениталната диафрагма, включваща напречно набраздения външен сфинктер и някои синергично действащи с него мускули (6). Основните функции на ДУП, както знаем са изпълване и интермитентна евакуация на урината. Изпълването на пикочния мехур е свързано с поддържане на нормален тонус на детрузорния мускул и повишен тонус на вътрешния и външния сфинктер. Поддържането на нормален тонус на детрузорния мускул и повишен тонус на вътрешния сфинктер се осъществяват под въздействието и контрола на торако-лумбалния симпатиков център (ТЛСЦ) (фиг.1). Той е разположен в интермедиолатералните колони на сивото вещество на Th10-L4 сегменти, чиито преганглионарни влакна преминават през симпатиковия ствол и в рамките на спланхниковите нерви стигат до долния мезентериален ганглий (3).

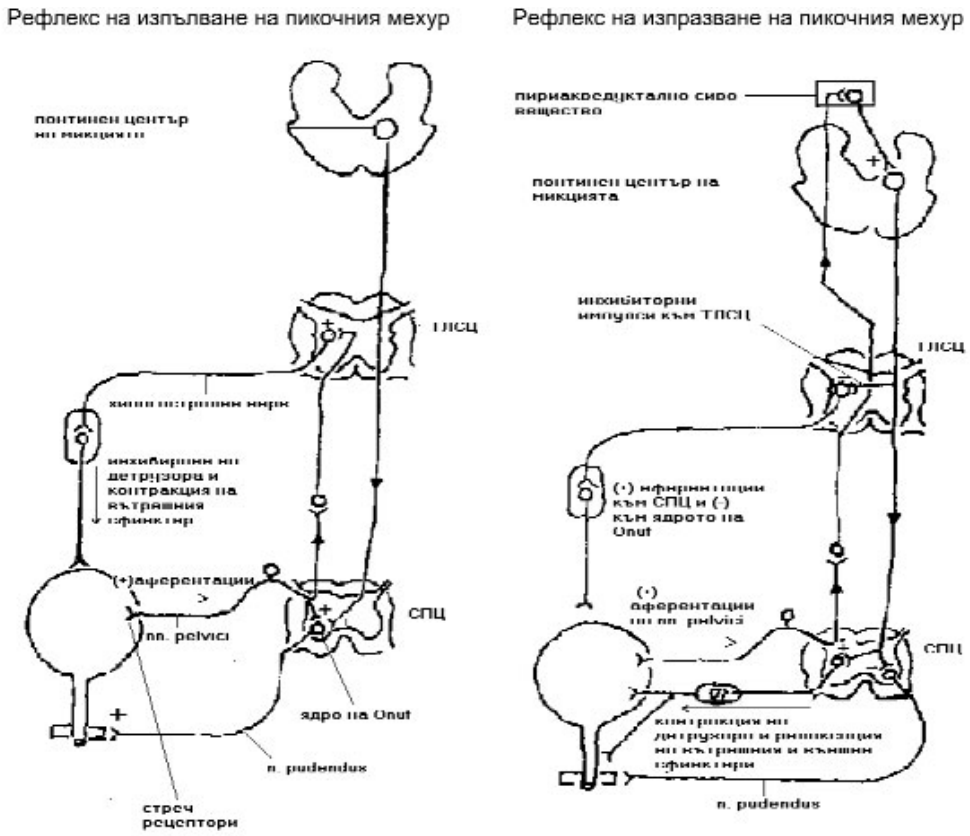
От там постганглионарните (заедно и с някои преганглионарни) влакна в рамките на хипогастралните нерви се отправят към долния хипогастрален плексус, а след това към детрузорния мускул и вътрешния сфинктер и оказват въздействието си посредством алфа-адренергични рецептори. Повишеният тонус на външния сфинктер се поддържа волево посредством импулси от соматомоторни неврони в предните рога на S2-S4 сегменти, групирани в т. нар. ядро на Onuf (13). Тези еферентации достигат до външния сфинктер посредством nervus pudendus.

Интермитентната евакуация на урина изисква контракция на детрузорния мускул и релаксация на вътрешния и външния сфинктери. Тя се осъществява под въздействието и контрола на сакралния парасимпатиков център (СПЦ), разположен също в интермедиолатералните колони, но на S2-S4 сегменти (3) (фиг.1). От тук преганглионарните влакна в рамките на nn. pelvici също преминават през долен хипогастрален плексус, стигат до стената на пикочния мехур, където влизат в синапс с парасимпатикусови ганглийни клетки, разполо-

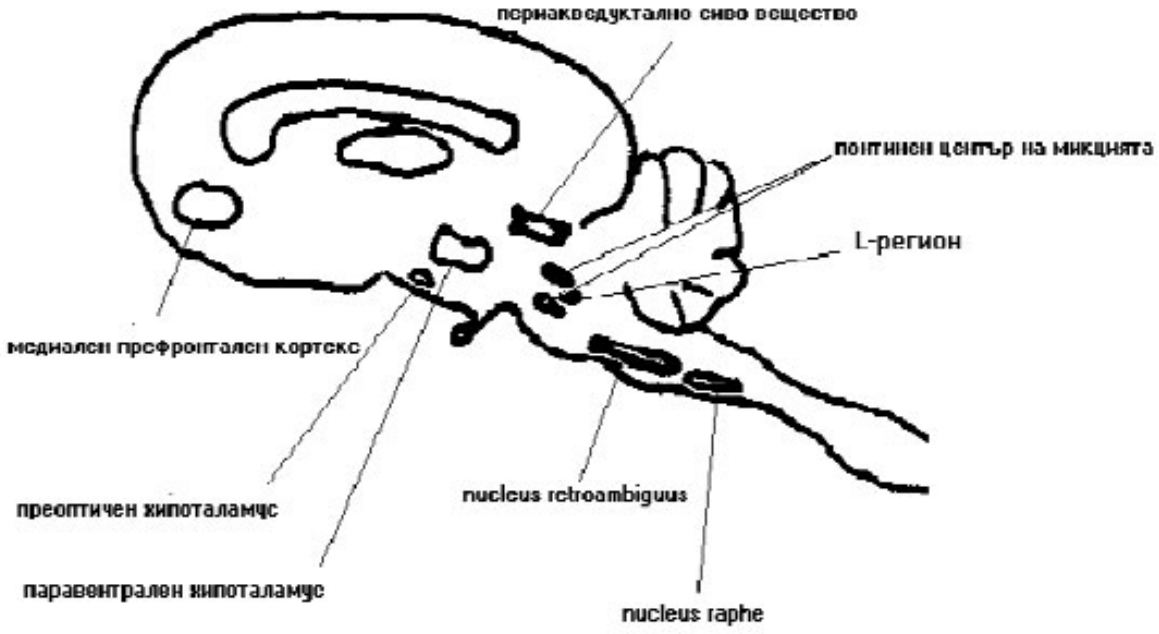
Фигура 1. Спинални механизми на регулация на миkцията.



Фигура 2 Рефлекси на изпълване и изпразване на пикочния мехур.



Фигура 3. Супраспинална регулация на микционните рефлекси.



жени в близост до детрузорния мускул. От тук къси постганглионарни влакна завършват в мускаринови ацетилхолинови рецептори в мускулните влакна на детрузора. Подобни парасимпатикусови ганглийни клетки са разположени и в близост до вътрешния сфинктер.

Функциите на ДУП се осъществява от два рефлекса на спинално ниво - рефлекс на изпълване и рефлекс на изпразване на пикочния мехур (фиг.2). Рефлексът на изпълване се осъществява по следния начин: в процеса на изпълване на пикочния мехур с урина "стреч-рецептори" в стената на детрузорния мускул подават слаби аферентации по nn. pelvici към интермедиолатералната група клетки на ТЛСЦ и към ядрото на Onuf. В резултат на това от интермедиолатералната група клетки на ТЛСЦ се излъчват еферентации, опосредствани от хипогастралните нерви, които от една страна инхибират детрузорната активност, а от друга стимулират контракцията на вътрешния сфинктер. От мотоневроните на ядрото на Onuf посредством nervus pudendus се стимулира контракцията на външния сфинктер (16,17).

Рефлексът на изпразване се осъществява по следният начин: при пределно изпълване на пикочния мехур с урина стреч-рецепторите посредством nn. pelvici подават силни аферентации, които обаче не се регистрират на спинално ниво, а се обработват в ствола първо в периакведуктталното сиво вещество и след това в т. нар. понтинен център на микцията (ПЦМ) (фиг. 2). Еферентни проекции от този център въздействат от една страна на СПЦ и на ядрото на Onuf, предизвиквайки контракция на детрузора и релаксация на вътрешния и външния сфинктер, а от друга страна чрез инхибиторни импулси блокират ТЛСЦ.

Супраспиналната регулация на микционните рефлекси се усъществява по-доста сложен начин, поради интегрираното взаимодействие на разнородни подкорови и корови структури на ЦНС (фиг. 3.).

Най-важна регулаторна роля е отредена на споменатия вече понтинен център на микцията или т.нар. още ядро на Баринггтон, което опосредства функциите си основно чрез въздействие върху структурите на сивото вещество в S2-S4 сегменти (4, 12). ПЦМ е разположен в дорзалния понтинен тегментум в близост до locus coeruleus. Невроните в ПЦМ имат директни проекции върху сакралните преганглионарни неврони в интермедиолатералната група клетки, с което осъществяват ексцитаторно въздействие върху детрузорния мускул и вътрешния сфинктер. ПЦМ въздейства директно също така и върху габаергичните неврони в сакралната дорзална комисура, които имат инхибиторно влияние върху мотоневроните за външния сфинктер в ядрото на Onuf. В резултат на тези реципрочни връзки ПЦМ дирижира синергичното действие на сфинктерите на пикочния мехур. Взаимовръзките между медиалния префронтален кортекс, септалния преоптичен регион на хипоталамуса, парацентралното делче и ПМЦ определят волевия контрол върху изпразването на пикочния мехур (5, 9). Трябва да се отбележи също, че някои корови и подкорови структури на ЦНС имат директни проекции върху СПЦ и ТЛСЦ. Такъв е т. нар. L-регион, локализиран латерално от ПМЦ и вентрално от брахиум конюнктивум (14). Той съдържа неврони, които имат директни проекции върху ядрото на Onuf и ТЛСЦ и се счита, че оказва инхибиращо въздействие върху рефлексът на изпразване на пикочния мехур. Серотонинергични неврони на нуклеус рафе, проециращи към наситените с 5-НТ рецептори СПЦ и ядрото на Onuf имат също инхибиращо въздействие върху детрузорната активност (7,8). Nucleus retroambiguus, разположен вентролатерално в медула облонгата, съдържа мотоневрони, упражняващи контрол върху абдоминалната мускулатура. Същото ядро има директни проекции към ядрото на Onuf и се счита, че активира външния сфинктер едновременно с активирането на абдоминалната мускулатура по време на кашляне, кихане, смеене (11, 15). Паравентралният хипоталамус има директни проекции върху ТЛСЦ, СПЦ и Onuf's nucleus.

От казаното дотук става ясно, че невралният контрол на функциите на ДУП се осъществява на две нива - спинално и супраспинално, като второто е свързано със сложни взаимоотношения между синхронно действащи

корови и подкорови структури.

Във връзка с гореизложеното можем да посочим две групи микционни разстройства: такива при които е разстроена спиналната регулация на ДУП от патологични процеси, които засягат някой от елементите на рефлексната дъга на микционните рефлекси и такива при които е нарушена супраспиналната регулация на ДУП на спинално (над Тн10 сегмент), коорво и подкорово ниво. Трябва да спомена една група урологични заболявания (тумори и хиперплазия на простатната жлеза; конгенитални лезии - еписпадия, ектопичен уретер; слабост на вътрешния уретрален сфинктер; уринарни инфекции), причиняващи инконтиненция или ретенция на урина, на които няма да се спираме, тъй като са свързани с патология на изхода на уринарните пътища.

При увреждане на спиналните центрове на уринирането СПЦ и ТЛСЦ и съответните им задни и предни коренчета настъпва симптоматика, наподобяваща ядрена и перифернонервна увреда - т.нар. истинска незадръжка на урина. Позиви за уриниране не се усещат, урината изтича почти непрекъснато на капки. Чрез натиск на корема болните могат да изпразнят мехура, въпреки че винаги има остатъчна урина, която създава условия за уроинфекции. Последните не се срещат при супраспинални увреждания, при които има почти пълно изпразване на пикочния мехур (1). При засягане само на СПЦ се запазва усещането за препълнен мехур, което е свързано с аферентации по хипогастралните нерви към ТЛСЦ, т.е. въпреки липсата на позиви болният разбира, че пикочният мехур е напълнен и би могъл чрез компресия над симфизата да предизвика уриниране. При увреждане на аферентното рамо на спиналните рефлекси (най-често при tabes dorsalis) чувството за препълване на мехура липсва, при което може да се стигне до преразтягане и руптуриране или т.нар. синдром на атоничния мехур.

Най-често супраспиналната регулация на мехурните рефлекси на спинално ниво се нарушава при пълно прекъсване на гръбначния мозък над Тн10 сегмент (травматични увреди, тумор, миелит, миелодисплазия) (3). Нарушенията в уринирането в този случай напомнят спинална спастична парализа. Появява се т.нар. синдром на рефлексен автоматизъм на мехура. При остро травматично прекъсване на гръбначния мозък в началото имаме шоково състояние, което се проявява с пълна задръжка на урина - retentio urinae, т.е. пълно блокиране на рефлекса на изпразване контролиран от супраспинални еферентации. До една седмица от травмата регулацията на микционните рефлекси се поема изцяло от спиналните центрове и настъпва т.нар. синдром на периодична незадръжка на урината (incontinentia urinae intermittens). Настъпва периодична незадръжка и изпразване на мехура, поради превалиране на детрузорната активност, което се дължи на нарушен супраспинален контрол на външния сфинктер. В някои случаи имаме частично запазена еластичност на външния волев сфинктер, при което мехурът не може да се изпразни автоматично и урината изтича на капки - ischuria paradoxa.

Микционните разстройства, свързани с коровата и подкорова неврална регулация на долните уринарни пътища могат да се разделят на две групи: такива при които имаме ясно топично увреждане на определени анатомични структури на ЦНС и такива свързани с недостатъчно изяснен механизъм в рамките на сложния уроневраксис. Към първите спада сензомоторния мехурен Джаксънов пристъп, който се среща при ненапреднали местни процеси в парацентралното делче. В по-напреднала фаза на такива патологични процеси (тумори, завършени инфаркти) се наблюдава инконтиненция. При лека пирамидна грьбначномозъчна лезия например при множествена склероза бихме могли да наблюдаваме императивни позиви за уриниране (2). Към втората група микционни разстройства бихме могли да причислим синдромът на раздразнения мехур, enuresis nocturna, enuresis diurna. Синдромът на раздранения мехур се изразява с болезнено уриниране полакиурия, уриниране без чувство за облекчаване. Среща се при невротични заболявания повече при жени, но освен психогенни причините могат да бъдат и хормонални (хиперфоликулинемия). При хистерия се наблюдава полакиурия наречена urina spastica. Enuresis nocturna (нощни напикавания) е уринарно смущение с недостатъчно изяснен механизъм, но се счита че се касае за загуба на коровия нощен контрол върху уринирането. Среща се при spina bifida, детски неврози, олигофрения и др. Така наречената enuresis diurna (дневни напикавания) в частност може да бъде симптом на парацентрален тумор, но също така и на олигофрения, деменции, психози.

Особен интерес за неврологичната клинична практика представлява т.нар. детрузорна хиперактивност. Детрузорната хиперактивност се характеризира с неконтролирани, неволеви контракции на детрузорния мускул по време на мехурното изпълване с урина. Характерни са три основни симптома - императивни позиви за уриниране, неотложна инконтиненция и полакиурия, като последният е резултат от първите два. Полакиурията е свързана с намален функционален капацитет на пикочния мехур. Счита се, че това е приспособителен механизъм за поддържане на нормална континенция, чрез чести минимални изпразвания на мехура. Описаният симптомокомплекс обхваща голяма част от микционните разстройства, свързани с нарушена корова и подкорова неврална регулация на долните уринарни пътища. Когато причините за детрузорната хиперактивност са неврогенни се говори за неврогенна детрузорна хиперактивност. Тя се наблюдава при някои дегенеративни и съдови заболявания на ЦНС, като множествена склероза, болест на Алцхаймер, паркинсонова болест и мозъчносъдова деменция. Детрузорната хиперактивност може да бъде и психогенно обусловена (синдром на раздразнения мехур при жените, хистеричната urina spastica, дневните и нощни напикавания при детски неврози, психози и олигофрения). Тези състояния са с недостатъчно изяснени механизми в рамките на сложния уроневраксис, като при повечето от тях се говори по-скоро за т.нар детрузорна хиперсензитивност. Детрузорната хиперактивност може да бъде причинена и от чисто урологични заболявания - уроинфекции, обструктивни промени на изхода на долните уринарни пътища (10). Както става ясно от гореизложеното детрузорната хиперактивност, може да бъде клиничен израз на редица неврологични, психиатрични и урологични заболявания с различна етиопатогенеза, което води до затруднения в диагностиката и намирането на подходящ терапевтичен подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кроль, М., Федорова, Е. Основные невро-патологические синдромы. Москва, Издательство "Медицина", 1966, 472.
2. Шотеков, П. Учебник по неврология. Първо издание, София, Медицинско издателство "Арсо", 2001, 103.
3. Adams, R., Victor, M., Ropper, A. Principles of neurology. 6 ed., New York, McGraw-Hill, Inc., 1997, 541-544.
4. Barrington, F. The relation of the hindbrain to micturition. Brain, 1921, 44, 23.
5. Blok, B., Willemsen, A., Holstege, G. A PET study on brain control of micturition in humans. Brain, 1997, 120, 111.
6. De Groat, W. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. Urol. Clin. North. Am., 1993, 20, 383-401.
7. Chen, S., Wang, S., Cheng, C., Kuo,J., De Groat, W., Chai, C. Glutamat acti-

vation of neurons in cardiovascular raective areas of the cat brain stem affects urinary bladder motility. Am. J. Physiol., 1993, 265, 520.
8. Espey, M., Du, H., Downie, J. Serotonergic modulation of spinal ascending activity and sacral reflex activity evoked by pelvic nerve stimulation in cats. Brain Res., 1998, 798, 101.
9. Fukuiama, H., Matsuzaki, S., Ouchi, Y., Yamauchi, H., Nagahama, Y., Kimura, J., Shibashki, H. Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO. Neuroreport, 1996, 7, 3009.
10. Herschorn, S. Treating the overactive bladder. The Canadian Journal Of CME, 2001, november, 227-234.
11. Holstege, G., Tan, J. Supraspinal control of motoneurons innervating the striated muscles of the pelvic floor including urethral and anal sphincters in the cat. Brain, 1987, 110, 1323.
12. Loewy, A., Saper, C., Baker, R. Descending projections from the pontine micturition center. Brain Res., 1979, 172, 533.
13. Torrens, M., Morrison, J. The physiology of the lower urinary tract. London, Springer, 1987.
14. Vanderhorst, V., Mout, L., Blok, B., Holstege, G. Distinct cell groups in the lumbosacral cord of the cat project to different areas in the periaqueductal gray. J. Comp. Neurol., 1996, 376, 361.
15. Vanderhorst, V., Holstege, G. Caudal medularry pathways to lumbosacral motoneuronal cell groups in the cat: evidence for direct projections possibly representing the final common pathway for lordosis. J. Comp. Neurol., 1995,359, 457.
16. Wein, A. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. In: Campbell's Urology, 6th edition, chapter 6, Philadelphia, Harcourt Publishers, 1992, 573-642.
17. Yoshimura, N., De Groat,W. Neural control of the lower urinary tract. Intern. J. Urol., 1997,4,111.

Адрес за кореспонденция:

Н. Топалов
СБАЛНП "Св. Наум",
Булевард Цариградско шосе - IV км
София 1113, България
Тел. 70-50-10

Обзор
ЕЛЕКТРОНЕВРОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ УВРЕЖДАНИЯ НА N. ULNARIS

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

e-mail: nikolatbg@yahoo.com

SUMMARY

ELECTRONEUROGRAPHIC EXAMINATION OF THE LESIONS OF THE ULNAR NERVE

B. Ishpekova

Along its length the ulnar nerve can be affected on different levels. The pressure exercised on the neurovascular trunk - C8 or Th1 determines the symptoms of the so called syndrome of apertura thoracica superior (thoracic outlet syndrome). The ulnar nerve is often affected in the elbow area - between sulcus nervi ulnaris and olecranon ulnae and epicondylis medialis of the humerus due to the fact that the nerve is covered only by fascia and skin, and is exposed to pressure and lesions between the bone and hard surface the elbow lies on. The electrophysiological examination can localise the lesion of the ulnar nerve in the elbow area. Another level on which the ulnar nerve can be affected is between the two parts of flexor carpi ulnaris muscle under aponeurosis m.flexor carpi ulnaris. This is a thick fibrosis juncture which connects the two parts of the muscle (cubital channel) situated from 1.5 to 3.5. cm distally from epicondylus medialis. The pressure exercised is probably due to the narrow cubital channel at the flexion of the elbow. The reduced conduction velocity along the motor fibres of the ulnar nerve in the elbow area is one the electrophysiological criterea of the syndrome of the cubital channel. The compression neuropathy of the ulnar nerve in the elbow area is second in terms of frequency in the upper limbs after the syndrome of the carpal channel. The ulnar nerve is often affected in the wrist area. The electrophysiological diagnosis of the ulnar nerve is very important in clinical neurology to differentiate between the various symptoms.

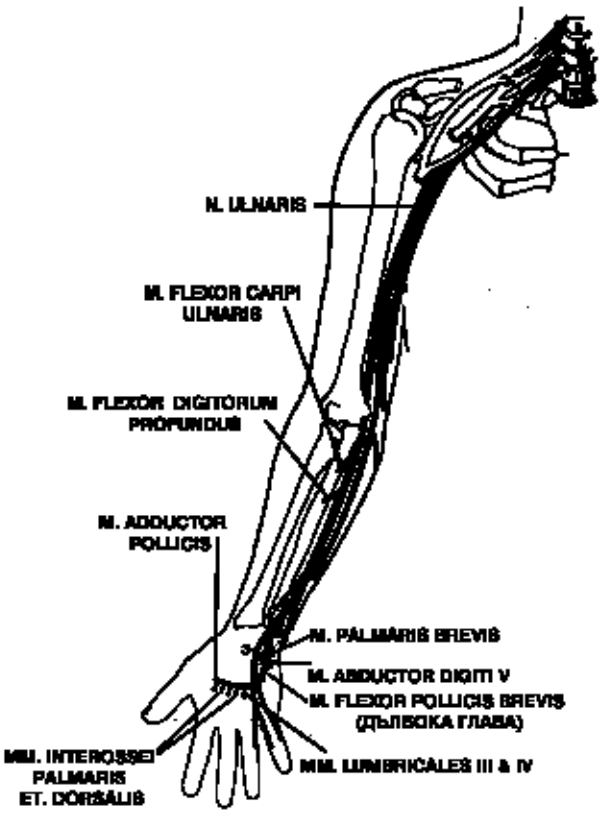
Key words: ENG, Ulnar nerve, Conduction velocity

РЕЗЮМЕ

По своето протежение n. ulnaris може да бъде увреден на различни нива. Притискането на съдово-нервния ствол - C8 и Th1 обуславя симптомите при появата на т.н. синдром на apertura thoracica superior (thoracic outlet syndrome). N. ulnaris често се увреждa в областта на лакътя в браздата - sulcus nervi ulnaris между olecranon ulnae и epicondilys medialis на хумеруса, ставната капсула и lig.collaterale mediale, поради това, че е покрит само от фасция и кожа и е изложен на притискане и увреди между костта и твърдата повърхност, върху която лежи в лакътя. Електрофизиологичното изследване може да локализира увредата на n.ulnaris в областта на лакътя. Друго ниво на увреда на n.ulnaris е между двете глави на m. flexor carpi ulnaris, под aponeurosis m. flexor carpi ulnaris. Това е плътна фиброзна връзка, която съединява двете глави на мускула (кубитален канал), разположен от 1.5 до 3.5 cm дистално от epicondylus medialis. Механизмът на притискане е вероятно тесният кубитален канал при флексия на лакътя. Намалената скорост на провеждане по двигателните влакна на n. ulnaris през лакътя е един от електрофизиологичните критерии за синдрома на кубиталния канал. Компресионната невропатия на n. ulnaris в областта на лакътя е втора по честота в горните крайници след синдрома на карпалния канал. N.ulnaris често се увреждa и в областта на китката. Електрофизиологичната диагноза на n.ulnaris е много важна в клиничната неврология за отдиференциране на различните синдроми.

Ключови думи: ЕНГ, n. ulnaris, скорост на провеждане

N. ulnaris е пряко продължение на медиалния сноп на plexus brachialis (C8-Th1). В горната част на ръката минава между m. biceps brachii и m. triceps brachii до a. brachialis и n. medianus. В дисталната част на мишницата нервът навлиза в sulcus n. ulnaris между olecranon ulnae и epicondylus medialis на хумеруса. В горната част на предмишницата n. ulnaris минава между двете глави на m. flexor carpi ulnaris и медиалната част на m. flexor digitorum profundus, след което навлиза в дланта, където лежи повърхностно и заедно с a.ulnaris и v.ulnaris преминава през canalis carpi ulnaris (канал на Guyon). Каналът е образуван медиално от os hamatum и е покрит от волярния карпален лигамент и m. palmaris brevis. Близо до os pisiforme нервът се разделя на дълбок моторен клон и повърхностен кожен клон. Дълбокият клон, след като инервира mm. abductor pollicis, flexor pollicis brevis и opponens pollicis, завива латерално и пресича дланта в дълбочина под сухожилията на мускулите сгъвачи и инервира всички mm.interossei и mm. lumbricales mediales (III и IV), adductor pollicis и дълбоката глава на m. flexor pollicis brevis. Повърхностният кожен клон се разделя на два клона: ramus dorsalis n. ulnaris, инервиращ кожата на улнарната половина на китката и дорзалната част на IV и V пръст и ramus palmaris n. ulnaris инервиращ кожата на хипотенара и nn. digitales palmares proprii за улнарния ръб на IV пръст и двата ръба на V пръст (фиг. 1).



Фиг.1 Разположение на n. ulnaris и мускулите инервирани от него

По своето протежение n. ulnaris може да бъде увреден на различни нива. Притискането на съдово-нервния ствол - C8 и Th1 или на долния ствол на plexus brachialis, на кръвоносните съдове и симпатикусовите влакна обуславя симптомите при появата на т.н. синдром на apertura thoracica superior (thoracic outlet syndrome). Причините могат да бъдат най-различни: допълнително шийно ребро (една от аномалиите в развитието на шийния отдел на гръбначния стълб), високо разположение на първото шийно ребро, артроза на шийните прешлени, при аномалия на processus transversus на VII шиен прешлен (23, 43, 20,12), притискане от m. scalenus вследствие вродено силно развитие на сухожилната пластинка на мускула, залавяща се за първото ребро, хипертрофия и спазъм на мускула при атлети и щангисти; при лица, извършващи еднотипни движения с ръцете - художници, конструктори (42), спондилоартроза, тумори в цервикалните прешлени; травми на шията.

Диагнозата на този синдром е трудна. Най-честата проява е болката в рамото и по вътрешната страна на ръката, изтръпване в медиалната част на предмишницата и улнарната част на китката (дерматомите C8, Th1), мускулна слабост и трофични смущения. В някои случаи се срещат и съдови промени. Симпатиковото дразнене може да се прояви със синдрома на Raynaud (бледост на кожата, понижена кожна температура) (64, 66).

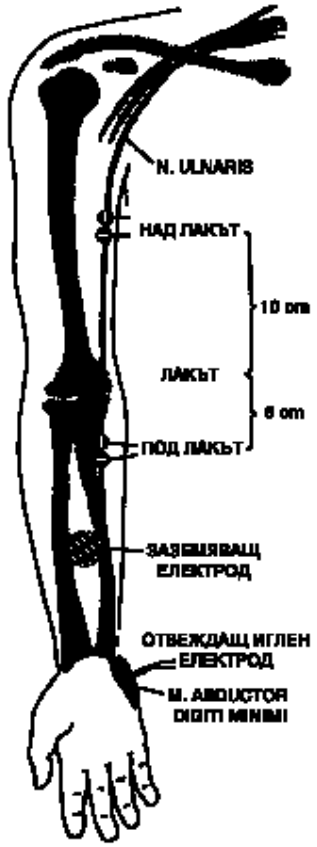
За определяне степента и локализацията на нервното засягане, се прилагат много методики. За доказване на apertura thoracica superior (thoracic outlet syndrome) се използват: количествена електромиография, скорост на привеждане по двигателните влакна на n.ulnaris през горния торакален отвор и за участъка Erb - аксила, нервната проводимост за сегмента C8, Th1 до супраскапуларната ямка, F-вълната и централната латенция на F-вълните, скорост на провеждане по сетивните влакна на нерва, нервна проводимост по n.cutaneus antebrachii medialis (12, 20, 32, 35, 47, 49, 53, 57, 59, 61).

Притискане на n. ulnaris може да стане по-проксимално от аркадата на Sthruter, но мази увреда е много рядка (8, 7, 36).

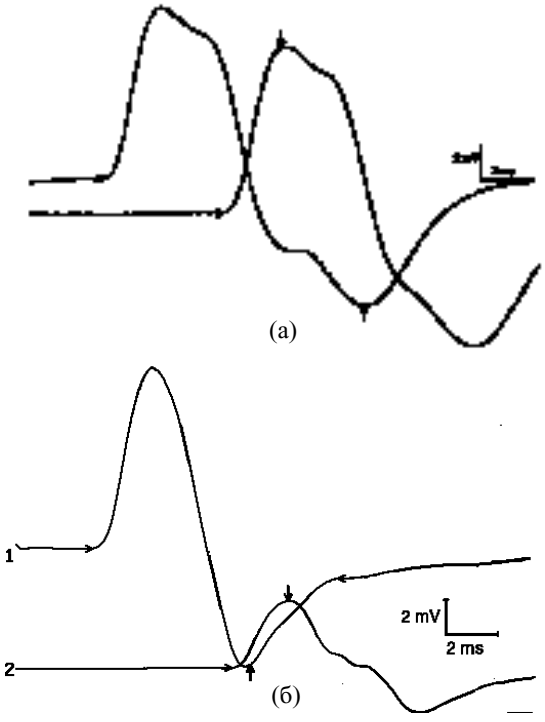
N. ulnaris често се увреждва в областта на лакътя в браздата - sulcus nervi ulnaris между olecranon ulnae и epicondilys medialis на хумеруса (епикондиларен синдром), ставната капсула и lig. collaterale mediale, поради това, че е покрит само от фасция и кожа и е изложен на притискане и увреди между костта и твърдата повърхност, върху която лежи в лакътя. Други причини за увреда на нерва в мази област могат да бъдат най-различни: травматични увреди след фрактура на epicondylus medialis, фрактура на раменната кост над медиалния епикондил (44, 41, 37), ганглион, конгенитални аномалии, компресия при анестезия (15), посттравматичен артрит (41), ревматоиден артрит (55, 2), валгусна деформация вследствие несраснало старо счупване на радиалния епикондил на раменната кост т.нар. "късна улнарна парализа" (22, 52, 25, 29, 33, 48, 13, 28). Първите признаци настъпват твърде късно, години след началото на травмата.

Електрофизиологичното изследване може да локализира увредата на n.ulnaris в областта на лакътя. За целта е необходимо да се изследва скоростта на провеждане по двигателните влакна на n.ulnaris през лакътя (24, 54). N. ulnaris се стимулира 5 см под лакътя и 10 см над лакътя (фиг. 2).

Особено важно е да се измери точно разстоянието над и под лакътя, като предмишницата да е във флексия с ъгъл 70 - 90° от хоризонтално положение (51). Разстоянието между стимулиращите точки над лакътя и под лакътя трябва да бъде най-малко 10 cm. Ако амплитудата на СМАП над лакътя е по-ниска с над 20% в сравне-



Фиг.2 Стимулиране на n. ulnaris под лакътя и над лакътя



Фиг.3 СМАП отведен от m. abductor digiti minimi: при здрав с дистална латенция 3.8 ms, дистална амплитуда 17,1 mV, проксимална амплитуда 17,2 mV (а); при болен с неврит на n. ulnaris в областа на лакътя с дистална латенция 4.0 ms, дистална амплитуда 16,8 mV, проксимална амплитуда 6,3mV (частичен блок) и СП за участъка през лакътя 41,4mV (б)

ние с амплитудата на СМАП под лакътя, то се приема наличието на блок на провеждане, но при условие, че липсва анастомозата на Martin - Gruber (27).

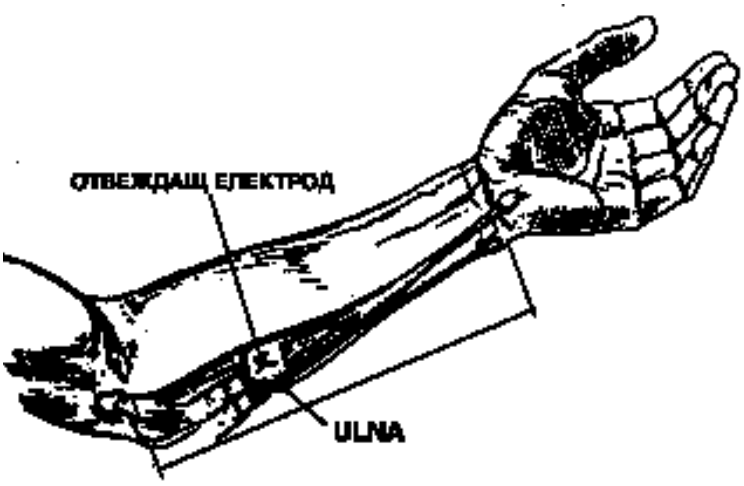
При здрави хора скоростта на провеждане през лакътя не трябва да бъде по-малко от 50 m/s (фиг. 3)

Друго ниво на увреда на n.ulnaris е между двете глави на m.flexor carpi ulnaris, под aponeurosis m. flexor carpi ulnaris. Това е плътна фиброзна връзка, която съединява двете глави на мускула (кубитален канал), разположен от 1.5 до 3.5 cm дистално от epicondylus medialis. Механизмът на притискане е вероятно тесният кубитален канал при флексия на лакътя. Получава се при повтарящи се контракции на мускула най-често при атлети. Компресия в кубиталния канал на нервна може да се получи при болни, приковани на легло (3, 11, 2). Това води до улнарна парализа, подобна на увредата в лакътя, но изтръпването е по-долу от медиалния епикондил. Патогномоничен белег при увредата на дълбокият сгъвач е липсата на активна флексия на крайната фаланга на V пръст. За установяване на увредата на n.ulnaris в областта на m.flexor carpi ulnaris (синдром на кубиталния тунел) се поставя отвеждащ електрод в самия мускул на 12 cm от медиалния епикондил и на двата пръста медиално от лакътната кост. Ако електродът се вкара по-дълбоко, може да попадне в m.flexor digitorium profundus (фиг. 4).

Намалената скорост на провеждане по двигателните влакна на n. ulnaris през лакътя е един от електрофизиологичните критерии за синдрома на кубиталния канал (26; 21). Изследването на m. flexor carpi ulnaris е също много важно за диагнозата (54). То е задължително при тежка атрофия на m. abductor digiti minimi и m. interosseus dors I. При тези случаи m. flexor carpi ulnaris е запазен. Обяснението е, че клонът, който инервира m. flexor carpi ulnaris върви дълбоко и не минава през кубиталния канал и може да бъде притиснат много леко в сравнение с главния клон. Измерването на провеждането по двигателните влакна до m. flexor carpi ulnaris има значителна стойност (18, 46, 56, 40).

Някои автори считат, че по-важен показател за локализиране на увредата на n. ulnaris в лакътя е спадане на амплитудата на СМАП при стимулиране на нерва над лакътя (56). Uchida и Sugiona (1992) намират анастомозата на Martin - Gruber в 17% от болните със синдрома на кубиталния канал. При тези случаи използването на намалената амплитуда на СМАП като критерий не е диагностично. Много рядко n. ulnaris може да бъде притиснат над лакътя от аркадата на Struters (50, 9).

По-чувствителен метод е изследването на сетивни-



Фиг.4 Схема за поставяне на игален електрод в m. flextor carpi ulnaris

ме влакна на n. ulnaris през лакътя чрез ортодромен или антидромен метод. Точността е по-висока, ако сетивните влакна се изследват на къси сегменти (19, 38, 21, 8, 6, 27). Наличието на сетивни симптоми при нормална скорост на провеждане може да направи диагнозата трудна. В тези случаи е необходимо да се изключи друга патология като брахиален плексит или цервикална радикулопатия (7).

Компресионната невропатия на n. ulnaris в областта на лакътя е втора по честота в горните крайници след синдрома на карпалния канал (45, 7). Двустранната улнарна невропатия в лакътя се среща от 8.0 до 19.1% (39), а според Harmon (1999) - до 38.8%.

Много трудно, твърде често се определя електродиагнозата на невропатията на n. ulnaris в областта на лакътя. Поради това, за доказването и трябва да бъде осъществяно комплексно изследване. За определяне локализацията на увреждане на n. ulnaris в областта на лакътя е необходимо да се изследват параметрите на двигателните и сетивните влакна по следната схема:

I. Двигателни влакна

1. Измерва се амплитудата на СМАП от nuk до nuk и областта на СМАП.

2. Скорост на провеждане по двигателните влакна за участъка под браздата - sulcus n. ulnaris до kumkata и над и под sulcus n. ulnaris.

3. Дисталната моторна латенция до хипотенара и m. interosseus dorsalis I при разстояние съответно 7 и 10 cm.

4. Моторната латенция до m. flexor carpi ulnaris при стимулиране на n. ulnaris проксимално от браздата - sulcus n. ulnaris при разстояние 15 cm.

II. Сетивни влакна

1. Измерва се амплирудата на СНАП между най-големия позитивен и негативен nuk.

2. Продължителността на СНАП.

3. Скорост на провеждане по сетивните влакна, ортодромен метод: от V пръст до kumkata, от kumkata до sulcus n. ulnaris и над и под браздата sulcus n. ulnaris; антидромен метод през лакътя, лакът - kumka и kumka - V пръст (65, 1).

N.ulnaris често се увреждa и в областта на kumkata. Причините могат да бъдат най-различни: случайна травма, хронични повтарящи се микротравми (17), постоянна треморна активност на IV и V пръст (62), ганглион под lig.pisohamatum, тумори (58, 34, 5, 10), дирекmно нараняване на дълбокия клон на n.ulnaris при фрактура на кукестия израстък на os hamatum. Увредите на n.ulnaris в областта на kumkata се разделят на четири групи, според симптомите и страната на засягане.

При първата група компресията е проксимално или в самия канал на Guyon, преди n.ulnaris да се раздели на крайните си клонове (повърхностен и дълбок моторен). Установява се слабост или парализа на всички улнарни мускули и загуба на сетивността по воларната повърхност на хипотенара и на IV и V пръст, без увреда на дорзалния сетивен клон. Дисталните моторни латенции до хипотенара и m.interosseus dorsalis I са удължени, а амплитуда на СНАП на V пръст е намалена.

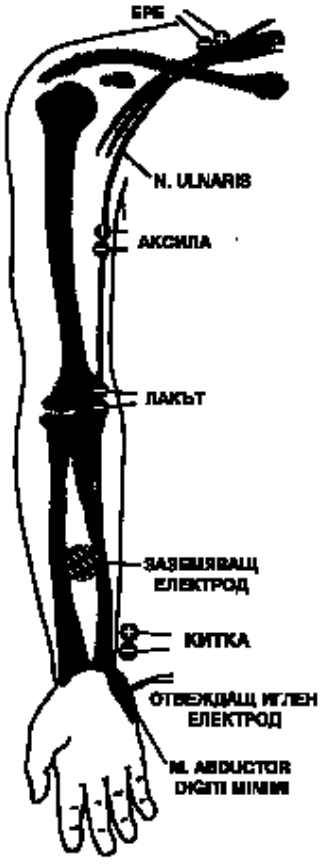
При втората група компресията на нерва е при отделянето на дълбокия клон. Клиничните симптоми са слабост на всички улнарни мускули включително и хипотенара, без сетивно засягане. Дисталните моторни латенции до m.abductor digiti minimi и m.interosseus dorsalis I са удължени.

При третата група увредата е дистално от началото на клона за m.abductor digiti minimi, увреждa се дълбокия палмарен клон, който инервира mm. interossei, adductor pollicis, дълбоката глава на m. flexor pollicis brevisu mm. lumbricales III и IV. Това е най-честата увреда, която е без сетивни смущения. Тежко увреждане на дълбокия клон на n. ulnaris може да се дължи на фрактура на ossa metacarpalia IV. Saperstein и Ring (2000) чрез разширено електромиографско изследване доказват наличие на анастомозата на Riche - Cannieu и невропатия на дълбокия клон на n. ulnaris. Те установяват денервация на мускулите, инервирани от дълбокия клон на n. ulnaris - mm. flexor pollicis brevis, adductor pollicis, interosseus dorsalis I, m. abductor pollicis brevis, opponens pollicis, докато m. abductor digiti minimi и mm. lumbricales I и II са незасегнати. Клиничните симптоми са слабост на улнарните мускули, без засягане на хипотенара. Дисталната латенция по двигателните влакна е удължена до m.interosseus dorsalis I, докато до m.abductor digiti minimi е нормална (30, 16, 4, 60).

При четвъртата група компресията е в дисталния край на канала на Guyon и се засягат само сетивните влакна. Установява се сетивна загуба на воларната повърхност на хипотенара и на IV и V пръст. Няма слабост и атрофия на мускулите.

За определяне скоростта на провеждане по двигателните влакна в различните участъци, стволът на n.ulnaris се стимулира на 4 места: в проксималната гънка на kumkata - 7 cm проксимално от записващите електроди върху m.abductor digiti minimi; на лакътя; в аксилата 10 cm проксимално epicondylis medialis на хумеруса и в точката на Erb (фиг. 5).

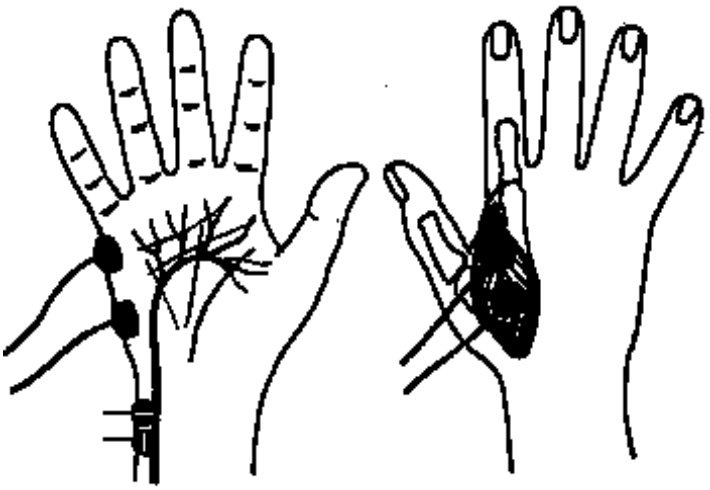
Супрамаксимални стимули се подават във всички точки на стимулирането. Продължителността на стимула е от 0.2 до 0.5 ms. Разстоянието между точките



Фиг.5 Стимулиране на n. ulnaris в четири точки: kumka, лакът, аксила, Ерб

на стимулиране се измерва върху кожата със сантиметър, а между точката на Erb и над лакътя или аксилата с тазометър (31).

Повърхностните отвеждащи електроди се поста-



Фиг.6 Схема за поставяне на отвеждащи повърхностни електроди върху m. abductor digiti minimi(а) и m. interosseus dorsalis(б)

вят върху m.abductor digiti minimi и / или върху m.interosseus dorsalis I (фиг. 6)

Записващият игленелектрод се забожда в m.abductor digiti minimi на дълбочина 1 cm в средната точка между метакарпофалангиална става и улнарния аспект на os



Фиг.7 Схема за поставяне на игленелектрод в m. abductor digiti minimi

pisiforme. Ако електродът проникне по-дълбоко може да попадне в m.opponens digiti minimi (14) (фиг. 7).

Заземяващият електрод се поставя върху флексорната повърхност на предмишницата. По време на изследването болния трябва да лежи по гръб. Лакътят е в пълна екстензия (16, 4, 63, 10).

Електрофизиологичната диагноза на n.ulnaris е много важна в клиничната неврология за отдиференциране на различните синдроми. Улнарната парализа трябва да се разграничи от брахиалния плексит, увреда на C8 коренче и заболявания на гръбначния мозък (poliomyelitis, LAS, syringomyelia и тумори).

ЛИТЕРАТУРА

1. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for e;ectrodiagnostic studies in ulnar neuropathy at the elbow: summary statement. Muscle & Nerve, 1999, 22, 408-411.
2. Balagtas-Balmaseda O., Grabois M., Balmaseda P., Lidsky M. Cubital tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1983, 64, 163-166.
3. Bhala R. Electrodiagnosis of ulnar nerve lesions at the elbow. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1976, 57, 206-212.
4. Bhala R., Goodgold J. Motor conduction in the deep palmar branch of the ulnar nerve. Arch Phys Med Rehabil, 1968, 49, 460.
5. Brooks D. Nerve compression by simple ganglia: a review of thirteen collected cases. J. Bone Joint Surg., 1952, 34B, 391-400.
6. Campbell W. The value of inching techniques in the diagnosis of focal nerve lesions. Muscle & Nerve, 1998, 21, 1554-1557.
7. Campbell W. Ulnar Neuropathy at the elbow. Muscle & Nerve, 2000, 23, 450-452.
8. Campbell W., Pridgeon R., Sahni K. Short segment incremental studies in the evaluation of ulnar neuropathy at the elbow. Muscle & Nerve, 1992, 15, 1050-1054.
9. Campbell W. Ulnar Neuropathy at the elbow. Muscle & Nerve, 2000, 23, 450-452.
10. Cavallo M., Poppi M., Martinelli P., Gaist G. Distal ulnar neuropathy from carpal ganglia: a clinical and electrophysiological study. Neurosurgery, 1988, 22, 902-905.
11. Craven P., Green D. Cubital tunnel syndrome. Treatment by medial epicondylectomy. J. Bone and Joint surg., 1980, 62A, 986-989.
12. Cruz-Martinez A., Arpa J. Electrophysiological assessment in neurogenic thoracic outlet syndrome. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 2001, 41, 253-256.
13. Dawson D., Hallet M., Millender L. Entrapment neuropathies. Little, Brown and Company, Boston , 1983, 96-99.
14. Delagi E., Perotto A., Iazetti J., Morrison D. Anatomic guide for the electromyographer, Second Edition. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1981.
15. Dhuner K. Nerve injuries following operations: a survey of cases occuring during a six year period. Anesthesiology, 1950, 11, 289-293.
16. Ebeling P., Gilliat R., Thomas P., A clinical and electrical study of ulnar nerve lesion in the hand. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960, 23, 1.
17. Eckman P., Perlstein G., Altrocchi P. Ulnar neuropathy in Bycicle Riders. Arch Neurol, 1975, 32, 130-131.
18. Eisen A. Early diagnosis of ulnar nerve palsy: an electrophysiologic study. Neurology, 1974, 24, 256-262.
19. Escobar P. Short segment stimulations in ulnar nerve lesions around elbow. Orthopaedic Rev., 1983, 12, 65-69.
20. Forestier N., Moulonguet A., Maisonobe T., Leger J., Bouche P. True neurogenic thoracic outlet syndrome: Electrophysiological diagnosis in six cases. Muscle & Nerve, 1998, 21, 1129-1134.
21. Felsenthal G., Freed M., Kalafut R., Hilton R. Across-elbow ulnar nerve sensory conduction technique. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1989, 70, 668-672.
22. Gay J., Love J. Diagnosis and treatment of tardy paralysis of the ulnar nerve based on a study of 100 cases. J. Bone Joint Surg. (Am.), 1947, 29, 1087-1097.
23. Gilliat R. Thoracic outlet syndromes in Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. (Eds): Peripheral Neuropathy, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1984, 2, 1409-1424.
24. Gilliatt R., Thomas P. Changes in nerve conduction with ulnar lesions at the elbow. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 1960, 23, 312-320.
25. Goldware S., Maxwell J. Tardy ulnar palsy: a review of 62 cases and discussion of current concepts. J. Kans. Med. Soc., 1972, 73, 51-53.
26. Hawley J., Capobianco L. Localizing ulnar nerve lesions by motor nerve conduction study. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1987, 27, 385-392.
27. Hermann D., Preston D., McIntosh K., Logigian E. Localization of ulnar neuropathy with conduction block across the elbow. Muscle & Nerve, 2001, 24, 698-700.
28. Hirsch L., Thanki A. Ulnar nerve entrapment at the elbow: tailoring the treatment to the cause. Postgrad. Med., 1985, 77, 211-215.
29. Ho K., Marmor L. Entrapment of the ulnar nerve at the elbow. Am. J. Surg., 1971, 121, 355-356.
30. Hunt J. Occupational neuritis of the deep branch of the ulnar nerve. J Nerv Ment Dis, 1958, 35, 676.
31. Jebsen J. Motor Conduction Velocity in the Median and Ulnur Nerves. Arch. Phys. Med, Rehab., 1967, 48, 185.
32. Jerrett S., Cuzzone L., Pasternak B. Thoracic Outlet Syndrome. Electrophysiological Reappraisal. Arch Neurol, 1984, 41, 960-963.
33. Jesus P., Steiner J. Spontaneous recovery of ulnar neuropathy at the elbow. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1976, 16, 239-248.
34. Giuliani G., Poppi M., Pozzati E., Forti A. Ulnar neuropathy due to a carpal ganglion: The diagnostic contribution of CT.Neurology, 1990, 40, 1001-1002.
35. Hawley R. Thoracic Outlet Syndrome. Muscle & Nerve, 1996, Letters to the editor, 254.
36. Hermann D., Preston D., McIntosh K., Logigian E. Localization of ulnar neuropathy with conduction block across the elbow. Muscle & Nerve, 2001, 24, 698-700.
37. Ioppolo A., Granger C. A technique for demonstrating nerve entrapment in the ulnar groove. Electromyography, 1972, 12, 273-279.
38. Kanakamedala R., Simons D., Porter R., Zucker R. Ulnar nerve entrapment at the elbow localized by short segment stimulation. Arch. Phys Med. Rehabil, 1988, 69, 959-963
39. Keenan M., Kauffmann D., Garland D., Smith C. Late ulnar neuropathy in the brain-injured adult. J. Hand. Surg., 1988, 13A, 120-124.
40. Kincaid J., Phillips L., Daube J. The evaluation of suspected ulnar neuropathy at the elbow. Arch. Neurol., 1986, 43, 44-47.
41. Kopell H., Thompson W. Pronator Syndrome. A Confirmed Case and its Diagnosis. New Engl. J. Med., 1963, 259, 713-716.
42. Lindgren K., Maninen H., Rytokonen H: Thoracic outlet syndrome: a funktional disturbance of the thoracic upper aperture? Muscle & Nerve, 1995, 18, 526-530.
43. Makhoul R., Machlender H. Developmental anomalies at the thoracic outlet: an analysis of 100 consecutive cases. J Vasc Surg, 1992, 16, 534-542.

44. McGowan A. The results of transposition of the ulnar nerve for traumatic ulnar neurits. J. Bone Joint Surg. (Br), 1950, 32B, 291-292.
45. Merlevede K., Theys P., Van Hees J., Diagnosis of ulnar neuropathy: a new approach. Muscle & Nerve, 2000, 23, 478-481.
46. Miller R. The cubital tunnel syndrome: diagnosis and precise localization. Ann. Neurol., 1979, 6, 56-59.
47. Morales-Blanquez G., Delwaide P. The Thoracic outlet syndrome: An electrophysiological study. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1982, 22, 255-263.
48. Nielsen V., Osgaard O., Trojaborg W. Interfascicular neurolysis in chronic ulnar nerve lesions at the elbow: an electrophysiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1980, 32, 208-220.
49. Nishida T., Price S., Minieka M. Medial antebrachial cutaneous nerve conduction in true neurogenic thoracic outlet syndrome. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1993, 33, 285-288.
50. Ochiai N., Hayashy T., Ninomiya S. High ulnar nerve palsy caused by the arcade of Sthruters. J Hand Surg (Br), 1992, 17, 629-631.
51. Paik N., Han T., Lee I. The Optimal Measurment of Across Elbow Segment in Ulnar Motor Conduction Study. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 2001, 41, 507-512.
52. Paine K. Tardy ulnar palsy. Canad. J. Surg., 1970, 13, 255-261.
53. 10. Pavot A., Ignacio D., Gargour G. Diagnosis of thoracic outlet syndrome by assessment of conduction time from C8 nerve root to supraclavicular fossa in the lower trunk of the brachial plexus. Electroencephalogr Clin. Neurophysiol., 1984, 57, 83.
54. Payan J. Electrophysiological localization of ulnar nerve lesions. J. Neurolo. Neurosurg. Psychiat., 1969, 32, 208-220.
55. Reddy M. Ulnar nerve entrapment syndrome at the elbow. Orthopaedic Rev., 1983, 12, 69-73.
56. Pickett J., Coleman L. Localizing ulnar nerve lesions to the elbow by motor conduction studies. Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 1984, 24, 343-360.
57. 11. Roos D. Thoracic Outlet Syndrome Is Underdiagnosed. Muscle & Nerve, 1999, Issues & Opinions: TOS, 126-129.
58. Seddon H. Carpal ganglion as a cause of paralysis of the deep branch of the ulnar nerve. J. Bone. Jt. Surg., 1952, 34, 386-390.
59. 12. Shahani B., Potts F., Juguilon A., Young R. Electrophysiological studies in "thoracic outlet syndrome". Muscle & Nerve, 1980; 13; 182-183.
60. Shea J., McClain E. Ulnar-nerve compression syndromes at and below the wrist. J. Bone. Jt. Surg., 1989, 51, 1095-1103.
61. Smith T., Trojaborg W., Diagnosis of Thoracic Outlet Syndrome. Value of Sensory and Motor Conduction Studies and Quantitative Electromyography. Arch Neurol, 1987, 44, 1161-1163.
62. Streib E. Distal ulnar neuropathy as a cause of finger tremor: A case report. Neurology, 1990, 40, 153-154.
63. Streib E., Sun S., Cochran R., Leibrock L. Distal ulnar neuropathy: clinical and electrophysiological aspects. Surg. Neurol., 1985, 23, 281-286.
64. Sunderland S. Disturbances of brachial plexus origin associated with unusual anatomical arrangements in the cervicobrachial region: the thoracic outlet syndrome; and Brachial plexus lesions due to abnormal ribs: the "cervical rib" syndrome, in Nerves and Nerve Injuries, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1978, 901-924.
65. Tackmann W., Vogel P., Kaeser H., Ettlin T. Sensitivity and localizing significanse of motor and sensrory electroneurographic parameters in the diagnosis of ulnar nerve lesions at the elbow. J Neurol, 1984, 231, 204-211.
66. Wilbourn A. Thoracic outlet surgery causing severe brachial plexopathy: Clinical and EMG features in five cases. Muscle & Nerve, 1986, 9, 632-634.

Адрес за кореспонденция:
Проф. д-р Б. Ишпекова, дмн
София 1504, ул. "Бяло море" 8,
УБ "Царица Йоанна"
Клиника по неврология, Тел. 43-44-525

Оригинални статии

ДОСТОВЕРНОСТ НА КЛИНИЧНАТА ДИАГНОЗА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Д. Богданова, И. Миланов, Д. Георгиев
Катедра по неврология - МУ, София

SUMMARY

ACCURACY OF THE CLINICAL DIAGNOSIS PARKINSON'S DISEASE

D. Bogdanova, I. Milanov, D. Georgiev

Background: Many patients with preliminary diagnosis Parkinson's disease are found to be incorrectly diagnosed. In the most cases the real diagnosis has been essential tremor, cerebrovascular disease or Parkinson- plus syndromes.
The aim of this study was to assess the validity of the diagnosis Parkinson's disease in out-patients with preliminary diagnosis Parkinson's disease investigated in the University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum“.

Methods: All 634 patients with preliminary clinical diagnosis Parkinson's disease or related disorders, coming for reevaluation of the diagnosis according a National Insurancy Fond's clause during 6 months period, were enrolled in this study. Neurological examination in all patients and electromyorgaphic investigation of tremor in some patients were performed. The patients were diagnosed using strict clinical diagnostic criteria.

Results: The diagnosis Parkinson's disease was confirmed in 393 patients (62%). Essential tremor was found in 210 patients (33%), cerebrovascular disease - in 19 patients (3%) and 12 patients (2%) had other diagnosis. Hyperdiagnosis of Parkinson's disease and hypodiagnosis of essential tremor were observed.

Conclusions: The validity of the clinical diagnosis of Parkinson's disease is poor and follows a similar pattern in the different European countries. The application of strict clinical criteria, the reassessment of the patients in every 6 months and an access to a neurologists specialized in movement disorders in the University Neurological Clinics may be helpful in making a correct diagnosis of this disorder.

Key words: diagnosis, essential tremor, Parkinson's disease

РЕЗЮМЕ

При много от болните, диагностицирани като страдащи от Паркинсонова болест, диагнозата не е поставена правилно. При повечето от тези болни действителната диагноза е есенциален тремор на Минор, мозъчносъдова болест или Паркинсон-плюс синдроми.
Целта на настоящото проучване е да се оцени валидността на диагнозата Паркинсонова болест сред болните, насочени към специализирания кабинет в СБАЛНП "Св. Наум" за период от шест месеца.

Контингент и методи: Обхванати са общо 634 болни с горната предварителна диагноза или със съмнение за такава, преминали за преоценка на диагнозата съгласно изискване на Националната Здравноосигурителна каса за период от 6 месеца. На всички болни беше снет пълен

неврологичен статус. При част от болните беше проведено електромиографско изследване на тремор. Използвани бяха международно приети диагностични критерии.

Резултати: Диагнозата Паркинсонова болест беше потвърдена при 393 болни(62%). Есенциален тремор се установи при 210 болни (33%), мозъчно-съдова болест - при 19 болни (3%). При 12 болни (2%) беше поставена друга диагноза. Установи се ясна тенденция за хипердиагностика на Паркинсоновата болест за сметка основно на заболяването есенциален тремор на Минор.

Обсъждане: Поставянето на правилна диагноза Паркинсонова болест среща същите затруднения, както и в други европейски страни. Необходимо е спазване на установените правила за диагностика и лечение, преоценка на диагнозата през определен период от време и осигуряване на достъп до специалисти по неврология с допълнителна квалификация в областта на екстрапирамидните заболявания, както и до специализираните кабинети по Паркинсонова болест в Университетските клиники по неврология .

Ключови думи: диагноза, есенциален тремор, Паркинсонова болест

Ретроспективни проучвания върху достоверността на клиничната диагноза Паркинсонова болест показват, че много от пациентите с поставена такава диагноза не отговарят на разработените клинични критерии и имат друго заболяване (4,9-14,16-22). При различни патоморфологични изследвания на мозък от такива болни се оказва, че диагнозата е друга в до около 35% от случаите (9,10,18,22). Известно е, че липсва все още биологичен маркер и основно за диагнозата е наличието на невронална загуба с депигментация на субстанция нигра в мозъчния ствол, със загуба на допаминергични неврони и установяване на телца на Lewy при патоморфологично изследване (6,7,11). Затова от основна важност в съвременната неврологична практика е поставянето на правилна клинична диагноза.

С терминът "паркинсонизъм" се характеризира синдром, включващ като основни симптоми акинезия, статичен тремор, ригидно повишен мускулен тонус и постурална нестабилност (6,7,22).

Случаите с постепенно начало, наличие на прогресия, развитието на горните симптоми и неустановена друга причина за заболяването се диагностицират като идиопатичен паркинсонизъм или Паркинсонова болест (7). Клинично диагнозата се приема при наличие поне на два от основните симптоми (1,2,3,7). Счита се обаче, че дори използването на специално разработените клинични критерии (6,7) може да доведе до правилна клинична диагноза в не повече от 90 % от случаите (10).

Случаите на паркинсонизъм, при които се установява причина за състоянието, се означават като вторичен или симптоматичен паркинсонизъм (3). Тук се отнасят случаи, причинени от употреба на невролептици, интоксикации, тумори, травми, постинфекциозни случаи и състояния след субкортикални инфаркти.

Терминът "Паркинсон - плюс" синдроми се отнася за болни с хипокинетични двигателни разтройства в хода на други невродегенеративни заболявания. Тези болни имат симптоми, подобни на идиопатичната Паркинсонова болест, но придружени и от други неврологични синдроми, като супрануклеарна офталмопареза, тежки нарушения на автономната нервна система, малкомозъчни нарушения или фокална дистония. Трите най-чести Паркинсон плюс синдроми са прогресивна супрануклеарна парализа, мултисистемна атрофия и кортико-базална дегенерация. Те включват около 15% от болните в отделенията, специализирани за заболявания на екстрапирамидната система. Типична тяхна характеристика е липсата на адекватен терапевтичен отговор от лечение с леводопа (12).

Клиничната диагноза на ПБ понякога е трудна, особено при възрастни болни. Най-често болните с грешна диагноза имат есенциален тремор, болест на Alzheimer, мозъчно-съдова болест (или т.нар. съдов псевдопаркинсонизъм), или Паркинсон-плюс синдроми.

Съгласно консенсусите за лечение на ранна и късна Паркинсонова болест (1,2) пациентите в България се лекуват с най-съвременните и скъпоструващи антипаркинсонови медикаменти, които са напълно безплатни за болните и се поемат от Националната Здравноосигурителна каса. По данни от 2002 г. такова лечение получават 30 000 болни. При изследване на две популации в България през 2001 г. болестността е била 164,2 на 100,000 в първата популация и 169,8 на 100,000 във втората популация (15). Честотата е подобна на тези в други европейски страни (15). Видно е несъответствието между предполагаемия реален брой (около 16 000 болни) и силно преувеличения за момента брой на пациентите с Паркинсонова болест в страната.

Целта на нашето проучване беше да се обхванат максимален брой болни с предполагаема Паркинсонова болест, преминали през кабинетите по Паркинсонова болест, съгласно Наредба на НЗОК за 6 месечен период от време и да се сравни предварителната диагноза с окончателната, установена в клиниката, както и да се направи разпределение на болните съгласно степента на развитие на заболяването.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Обхванати бяха болни, изпратени от специалисти-невролози от 20 диагностично-консултативни центъра на територията на гр.София и от страната, за период от 6 месеца. Общо 634 болни (308 жени и 326 мъже) на средна възраст 67 ± 20,3 години участваха в проучването. Бяха изследвани всички болни, насочени с диагноза Паркинсонова болест или съмнение за такава.

При всички болни беше направено пълно неврологично клинично изследване. При част от болните беше проведено електромиографско (ЕМГ) изследване на тремор по искане на районния невролог или по преценка на невролога от СБАЛНП "Св. Наум".

Данните бяха обработени дигитално и послужиха за създаване на база данни за СБАЛНП "Свети Наум".

Клинично диагнозата Паркинсонова болест беше поставяна при наличие на най-малко два от основните симптоми, с едностранно начало, персистираща асиметрия, добър терапевтичен ефект от лечението с леводопа и протичане на заболяването за 10 или повече години (2,5). Болните с Паркинсонова болест бяха разделени на такива с ранна и с късна Паркинсонова болест (1,2).

При наличие на съмнение в диагнозата болните бяха консултирани повторно след известен период от време, след спиране на съществуващо или след започване на антипаркинсоново лечение.

От диагнозата Паркинсонова болест са изключвани болни с анамнеза за прекаран енцефалит, за неколкократни остри нарушения на мозъчното кръвообращение, за лечение с допаминови антагонисти преди началото на заболяването, както и болни с пирамидни и малкомозъчни прояви, с ранно развила се деменция, с тежки вегета-

тивни нарушения, със супрануклеарна парализа, с продължителни ремисии и с недобро повлияване от леводопа. Паркинсонов синдром при мозъчно-съдова болест се приемаше при наличие на анамнеза за предишни остри нарушения или хронична недостатъчност на мозъчното кръвообращение, с акинетично-ригиден синдром, когнитивни нарушения и псевдобулбарни и пирамидни симптоми (21).

Диагноза на различни видове тремори, като есенциален тремор на Минор, дистоничен, усилен физиологичен тремор и други, беше поставена въз основа на съответните диагностични клинични и електромиографски критерии (3).

РЕЗУЛТАТИ

За консултация бяха насочени общо 634 болни. Предварителната насочваща диагноза, поставена от районните невролози, при 607 болни (96% от общия брой на болните) беше Паркинсонова болест; при 18 болни (3%) - съмнение за есенциален тремор; при 9 болни (1%) - паркинсонов синдром при мозъчно-съдова болест (Фигура 1).

Окончателната диагноза след преглед в кабинетите по Паркинсонова болест беше съответно: Паркинсонова болест - при 393 болни (62%), есенциален тремор - при 210 болни (33%); мозъчно-съдова болест - при 19 болни (3%) и друга диагноза при 12 болни (2%) (Фигура 1 и 2). Диагнозата Паркинсонова болест беше потвърдена в 393 от 637 болни (62%), като при 2 от тях след 6 месеца беше коригирана на мултисистемна атрофия. От тези 393 болни бяха определени 138 болни (35,1%) с ранна и 255 болни (64,9%) с късна Паркинсонова болест (Фигура 3).

При 241 болни (38%) диагнозата Паркинсонова болест не беше потвърдена. При 210 болни (33,1%) диагнозата беше есенциален тремор. При 19 болни (2,9%) диагнозата беше мозъчно-съдова болест, като наличието на паркинсонов синдром, съответно необходимостта от лечение с антипаркинсонови медикаменти, беше отхвърлена. Сред болните с друга окончателна диагноза - общо 12, с депресия бяха 5 болни, 2 - с амиотрофична латерална склероза, 4 - с паркинсонов синдром след употреба на медикаменти и 1 болен, оперирен от екстракраниален тумор (менингеом).

По отношение на достоверността на диагнозата, погрешна предварителна диагноза Паркинсонова болест беше установена при 214 болни (35,2%), основно за сметка на диагноза есенциален тремор. Диагнозата есенциален тремор беше пропусната при 182 болни (91,9%). Установи се ясно изразена тенденция към хипердиагностика на Паркинсоновата болест и хиподиагностика на заболяването есенциален тремор на Минор (Фигура 4).

ОБСЪЖДАНЕ

Проучването не е проведено върху представителна извадка от населението и няма претенции да има епидемиологична значимост.

Получените от нас резултати са подобни с тези на други автори, според които диагнозата Паркинсонова болест често се греши (9,10,11). Процентът на погрешна диагноза е доста висок и варира между 12% и 60% (4,21). При изследване на група болни, лекувани с антипаркинсонови медикаменти, паркинсонизъм е установен при 74%, като данни за Паркинсонова болест са установени при 53% (14). При сравнение с патоморфологични данни фалшиво позитивна клинична диагноза Паркинсонова болест е установена в 24% в проучване върху 100 болни (9). Този процент намалява до 18% при стриктно спазване на критериите за Паркинсонова болест (9). Други клинико-патологични проучвания установяват погрешна диагноза в около 25% от случаите с предварителна диагноза Паркинсонова болест (10,11).

Най-често болните с погрешна диагноза са имали есенциален тремор, болест на Alzheimer и мозъчно-съдова болест (или т.нар. съдов псевдопаркинсонизъм) (14,19). В друго проучване действителната диагноза е била прогресивна супрануклеарна парализа, мултисистемна атрофия, болест на Alzheimer или мозъчно-съдова болест (9,10,11).

В нашето проучване беше установена ясна тенденция към хипердиагностика на Паркинсоновата болест, както и изразена хиподиагностика на есенциалния тремор на Минор. Установи се, че много болни с есенциален тремор в България са диагностицирани от районните невролози като страдащи от Паркинсонова болест и обикновено дълги години приемат антипаркинсонови медикаменти без ефект.

Предварителната диагноза Паркинсонова болест най-често се оказва есенциален тремор, който се подозира едва в 3% от болните предварително (14). Възможно обяснение е, че ранната диагноза е затруднена от ограничения достъп при специалисти невролози и специализирани кабинети. Есенциалният тремор е най-често срещаното двигателно нарушение, много по-често (около 10 пъти) от паркинсоновия тремор (20). При част от тези болни, освен тремор при различните фази на движение, може да се установи и статичен тремор (19). Това се наблюдава при болни с дългогодишен есенциален тремор и се приема за възрастово свързан феномен (19). Известно е също така, че при болни с есенциален тремор рискът от развитие на идиопатичен паркинсонизъм (или Паркинсонова болест) е подобен на общия риск на популацията (19). При такива болни за поставяне на правилна диагноза и съответно лечение е уместно извършване на електромиографско изследване на тремора.

Други заболявания, които се диагностицират неправилно, са мозъчно-съдова болест със съдов паркинсонизъм, деменция и медикаментозни паркинсонови синдроми. За разлика от другите деменции при Паркинсоновата болест тя се среща значително късно и не е силно изразена. Медикаментозният паркинсонизъм се изключва по-лесно при правилно снета анамнеза. Най-големи са трудностите при съдов паркинсонизъм, при които болните са в по-късна възраст, с акинетично-ригиден синдром, обхващащ предимно долните крайници. Състоянието се среща изключително рядко - до 3-6% от болните с паркинсонизъм (5).

Диагнозата на Паркинсон плюс синдромите също е затруднена в началото, при непълно разгърната клинична картина, както и при липса на някои от характерните за съответното заболяване симптоми, например прогресивна супрануклеарна парализа без офталмоплегия или кортико-базална дегенерация, протичаща като прогресивна деменция (21). Това се потвърждава и от патоморфологичните изследвания (9,18), при които около 6% от пациентите се оказват с прогресивна супрануклеарна парализа и 5-9% с мултисистемна атрофия. Взаимоотношенията на тези заболявания с Паркинсоновата болест са сложни и не са обект на настоящото проучване. За неврологичната практика и за започване на лечението обаче диференцирането на Паркинсон плюс синдромите не е фатално, тъй като и при тях обикновено се започва лечение с антипаркинсонови средства. Необходимо е обаче да се проследи клиничната ефективност на

лечението с леводопа във времето, тъй като при тези пациенти дори да има известно начално повлияване на симптомите, след няколко месеца то се изчерпва.

Значение за правилното поставяне на диагнозата е и честотата и поредността на визитите при невролог. В проучване върху 43 болни с клинична Паркинсонова болест, правилна диагноза е поставена само в 5% в сравнение с патоморфологичната, при еднократна визита при невролог (18). Процентът на правилна диагноза нараства до 76% при следващи визити (18). Това е особено валидно за различни видове тремори и за мозъчно-съдова болест.

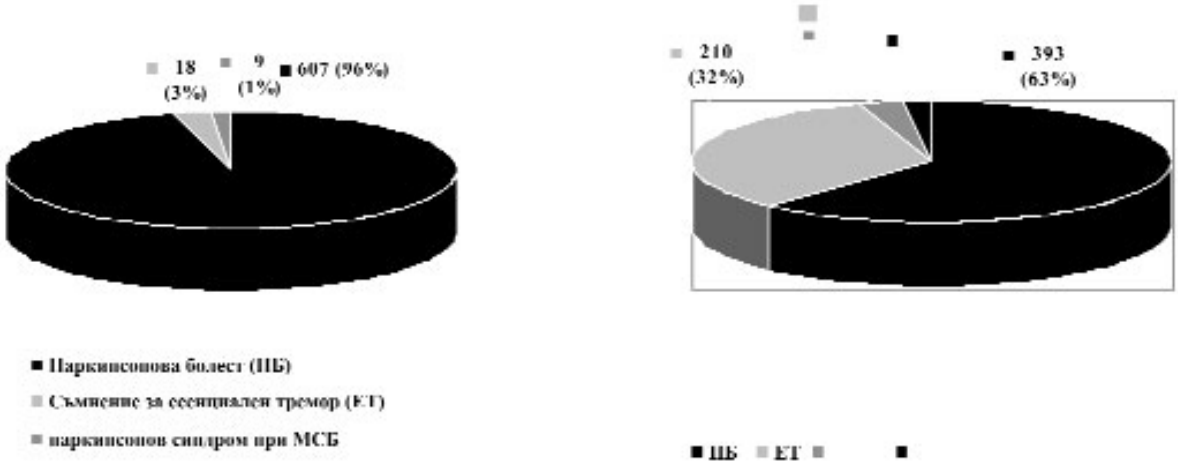
Важно за диагнозата е да бъде поставена навреме, в ранния стадий, с оглед правилното невропротективно лечение и предотвратяване на усложненията съгласно правилата на постигнатите консенсуси. При сравнение вътре в групата на болните с Паркинсонова болест беше установено, че предварителната диагноза е правилна обикновено при болни с по-тежко изразена симптоматика (3-4 степен) или при болни с късна Паркинсонова болест (8). При болни с по-лека степен (1- 2 степен) диагнозата често се забавя във времето. Съществуват и други подобни данни, които показват, че болни с Паркинсонова болест, които са преглеждани неколкократно от специалисти невролози, но без специална подготовка в областта на екстрапирамидните заболявания, не са били своевременно диагностицирани (21). Диагнозата Паркинсонова болест, поставена от общи невролози, е била погрешна в 24% до 35% от случаите, които в последствие са изследвани патоморфологично (12). Дори при стриктно придържане към диагностичните критерии за Паркинсонова болест фалшиво позитивната диагноза варира между 14,5% до 44% (13).

Получените от нас резултати се доближават много до тези от други автори и подържат становището, че диагностиката на Паркинсоновата болест среща едни и същи проблеми и отразява универсални затруднения (21). Дори в страни като Англия и страни от Европейския съюз се посочват затруднен достъп до специалисти по неврология, особено специализирани с областта на екстрапирамидната патология, и липса на контролни визити (21).

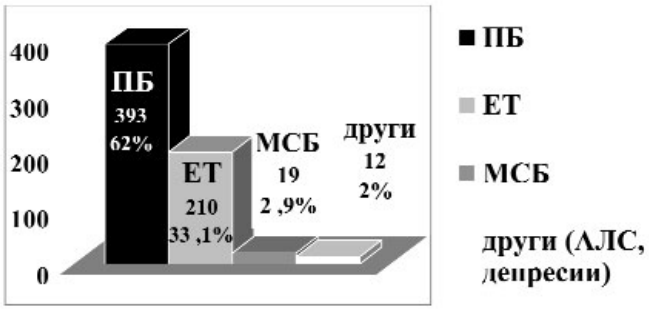
В заключение основният извод от проведеното проучване е общата тенденция към хипердиагностика на Паркинсоновата болест и хиподиагностика на заболяването есенциален тремор на Минор. Диагнозата Паркинсонова болест при голяма част от болните, насочени от общите невролози в страната, е погрешна и не изпълва диагностичните критерии за заболяването. Затова и за провеждане на правилно лечение е необходимо спазване на определените правила за диагностика и поведение при такива болни. Необходим е контрол и преоценка на състоянието на болните след период от време, който според нас би могъл да бъде 6 месеца, което съвпада и с валидността на протоколите за скъпоструващи медикаменти, които се издават на тези болни. Необходимо е осигуряване на достъп на болните до специалисти невролози с допълнителна подготовка в областта на екстрапирамидните заболявания, като за целта са създадени комисии по Паркинсонова болест към Университетските клиники по неврология.

ЛИТЕРАТУРА

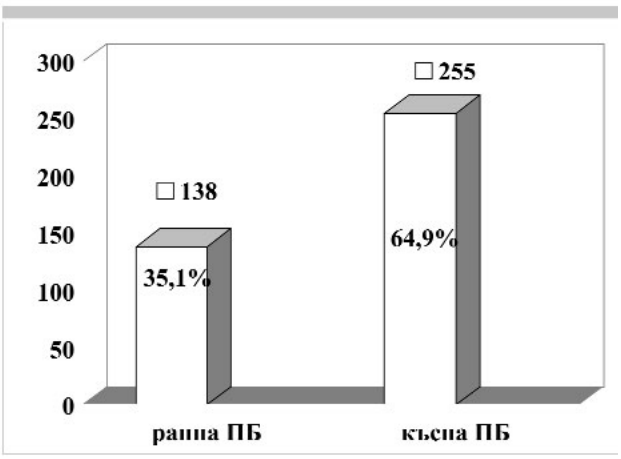
1. Миланов, И., Георгиев, Д., Чипилски, Л., Байкушев, С., Чакъров, Д., Стаменова, П. Български алгоритъм за диагноза и фармакологично лечение на ранната Паркинсонова болест. Полиграфия, А.Д., Пловдив, 2000, 47 стр.
2. Миланов, И., Георгиев, Д. Български алгоритъм за диагноза и фармакологично лечение на късната Паркинсонова болест. Cephalgia 2003, 4, 2, 7-19.
3. Георгиев, Д., Миланов,И., Чипилски, Л. Актуални проблеми на някои екстрапирамидни заболявания. София, 1996.
4. De Pijk, M.C., Breteler, M.M., Graveland, G. A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. Neurology 1995, 45, 2143-2146.
5. Foltinie, T., Barker, R., Brayne, C. Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. Neuroepidemiology 2002, 21, 1-7.
6. Gibb W., Lees, A. The relevence of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51, 754-752.
7. Gibb W., Lees A. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. Neuropathol Appl Neurobiol 1989, 15, 27-44.
8. Hoen M., Yahr, M. Parkinsonism: Onset, progression, mortality. Neurology



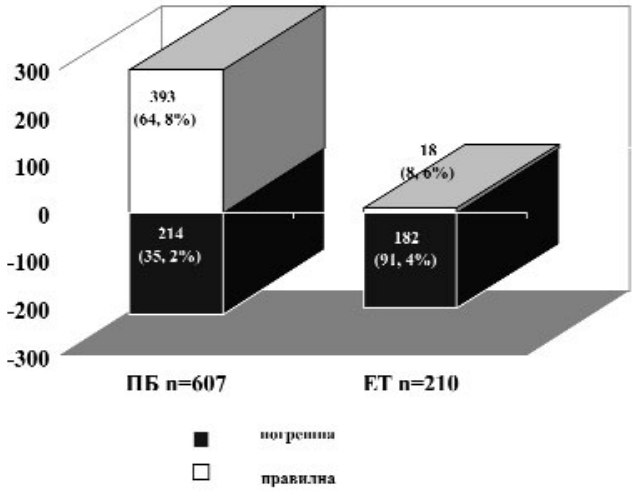
Фигура 1. Разпределение на болните по входяща и изходяща диагноза (n=634) (в общия брой на болните с ПБ са включени и 2 болни с МСА).



Фигура 2. Разпределение на болните по окончателна диагноза (n=634).



Фигура 3. Разпределение на болните с Паркинсонова болест в зависимост от стадия на заболяването (n=393).



Фигура 4. Процент на погрешна диагноза на болните с Паркинсонова болест и с Есенциален тремор

1967, 17, 427-442.
9. Hughes, A.J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S.E. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. Neurology 1992, 42, 1142-1146.
10. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992, 55, 181-184.
11. Hughes Andrew J., MD, FRACP, Daniel Susan E., BSc, MD, FRCPath, Lees Andrew J., Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease.Neurology. 2001, 57, 1497-1499.
12. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. Arch Neurol 2000, 57(3), 369-72. Comment in: Arch Neurol. 2001, 58(2), 316-7.
13. Marttila, R.J., Rinne, U.K.Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. Acta Neurol Scand 1976, 53, 81-102.
14. Meara J., Bhowmick Bimal K., Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. Age and Ageing 1999, 28, 99-102.
15. Milanov I, Kmetska K, Karakolev B, Nedialkov E. Prevalence of Parkinson's disease in Bulgaria. Neuroepidemiology 2001, 20(3), 212-214
16. Moghal S, Rajput AH, Meleth R, D'Arcy C, Rajput R. Prevalence of movement disorders in institutionalized elderly .Neuroepidemiology 1995,14(6),297-300.
17. Much, W.J., Dingwall-Fordyce, I., Downie, A.W. Parkinsons's disease in a Schottish city. BJM 1986, 292, 534-536.
18. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism - a prospective study. Can J Neurol Sci. 1991, 18, 275-278.
19. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor. Can J Neurol Sci 1993, 20(2),114-117
20. Rajput A.H. Pathological and neurochemical basis of essential tremor. In: Handbook of Tremor Disorders. Eds: Findley L.J., Koller W.C., Marcel Dekker Inc., New York, 1995, 233-244.
21. Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Quinn, N. How valid is the clinical diagnosisi of Parkinson's disease in the community? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002, 73, 529-534.
22. Sutcliffe, R.L., Meara, J.R. Parkinson's disease epidemiology in the Northampton District, England, 1992. Acta Neurol Scand 1995, 443-450.

Адрес за кореспонденция:
д-р Д. Богданова,
Специализирана болница за активно лечение по невропогия и психиатрия "Св. Наум",
бул. Цариградско шосе IV км.,
София 1113, България
E-mail: dessislava_bogdanova@yahoo.co.uk

Оригинални статии
Х - ДОМИНАНТНА БОЛЕСТ НА ШАРКО-МАРИ-ТУТ - КОНЕКСИНОПАТИ

Гергелчева В.[1], И. Търнев[2], Б. Ишпекова[3], А. Йорданова[4]
[1]УСБАЛНП "Св. Наум", Детска неврологична клиника; [2]МБАЛ "Александровска", Клиника по неврология; [3]МБАЛ "Царица Йоанна", Клиника по неврология; [4]СБАЛАГ "Майчин дом", Лаборатория по молекулярна патология

SUMMARY

X-LINKED DOMINANT CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE - CONNEXINOPATHY

V. Guergueltcheva, I. Tournev, B. Ishpekova, A. Jordanova

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) or Hereditary Motor and Sensory Neuropathy presents a group of genetically and clinically heterogenous disorders characterized by progressive degeneration of the peripheral nerves. The X-linked dominant CMT (connexinopathy) is a motor and sensory neuropathy in which males are more severely affected and electroneurography reveals lower conduction velocities than in females. The disease is caused by various mutations in the connexin 32 gene on Xq13.1. Over 160 mutations have been reported so far. Connexin 32 is a membrane protein which plays a role in forming intercellular channels of the type gap junctions allowing direct transportation of ions and small molecules. Immunehistochemistry has localized connexin 32 at the nodes of Ranvier and Schmidt-Lanterman incisures in the peripheral nerve. The identification of connexin 32 mutations in CMTX patients has certainly raised several questions, ranging from the role of gap junctions in peripheral neuropathies to fundamental issues about tissue requirements for intercellular and intracellular communication.

Key words: X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease, connexin 32

РЕЗЮМЕ

Болестта на Шарко-Мари-Тут /ШМТ/ или наследствената моторно-сетивна невропатия е генетично и клинично хетерогенна група от заболявания, които причиняват прогресивна дегенерация на периферните нерви. Х-свързаната доминантна ШМТ е моторно-сетивна невропатия, при която мъжете обикновено са по-тежко засегнати и електроневрографски са с по-ниски скорости на провеждане, отколкото жените. Заболяването се дължи на различни мутации, възникнали в конексин 32 гена, намиращ се върху Xq13.1. Досега са съобщени над 160 различни мутации в този ген. Конексин 32 е мембранен протеин, участвуващ в образуването на междуклетъчни канали по типа gap junctions, позволяващи директното пренасяне на йони и малки молекули. Имунохистохимично конексин 32 е локализиран във възлите на Ранвие и в Шмидт-Лантермановите прекъсвания в периферния нерв. Откриването на конексин 32 мутациите при пациенти с ШМТХ повдига редица въпроси, простиращи се от ролята на gap junctions при периферните невропатии до фундаменталните въпроси за тъканните нужди от междуклетъчни и вътреклетъчни взаимодействия.

Ключови думи: Х-свързана доминантна болест на Шарко-Мари-Тут, конексин 32

Болестта на Шарко-Мари-Тут /ШМТ/ или наследствената моторно-сетивна невропатия /НМСН/ е генетично и клинично хетерогенна група от заболявания, които причиняват прогресивна дегенерация на периферните нерви. Засегнатите индивиди имат дистална мускулна слабост, атрофия, загуба на сетивност и намалени или липсващи сухожилно-надкостни рефлекси. ШМТ по традиция се класифицира /табл. 1/ според това дали първичният патологичен дефект в периферните нерви е дегенерация на миелина / ШМТ1/ или на аксоните / ШМТ2/. Сред демиелинизиращия тип ШМТ е налице генетична хетерогенност с изява на подобни доминантно унаследявани болестни фенотипове, предизвикани от генетични дефекти в хромозоми 17 / ШМТ1А/, 1 / ШМТ1В/, 10 / ШМТ1D/ и Х / ШМТХ/ с мутации в гените съответно за периферен миелин протеин 22 /PMP22/, миелин протеин 0 /MPZ/, в EGR2 гена и в гена за gap-junction протеина конексин 32 /Cx 32, GJB1/. Прието е и съществуването на четвърти, засега неизвестен локус / ШМТ1С/, за автозомно доминантни ШМТ1 фамилии, при които са изключени известните локуси. Х-свързаната доминантна ШМТ е моторно-сетивна невропатия, при която мъжете обикновено са по-тежко засегнати и електромиографски са с по-ниски скорости на провеждане, отколкото жените. Заболяването се дължи на различни мутации, възникнали в конексиновия ген, намиращ се върху Xq13.1.

Табл.1 Класификация на ШМТ тип 1

Клинична форма	локус	мутации/ген
Автозомно доминантна ШМТ тип 1		
ШМТ 1А	17p11.2	1.5 Mb тандем дупликации/дозиране на PMP22
ШМТ 1А	17p11.2	PMP22 мутации
ШМТ 1В	1q22-23	MPZ мутации
ШМТ 1С	?	?
ШМТ 1D	10q21.1-22.1	EGR2 мутации
Х-свързана доминантна ШМТ тип 1		
ШМТ Х	Xq13.1	Cx32 мутации

Честотата на Х - свързаната ШМТ в популацията е 3.1 на 100 000 и съставлява около 10%-20% от всички ШМТ случаи /7, 11/. Първоначално се смятало, че Х - свързаната доминантна форма на ШМТ е или изключително рядка или не съществува. За това погрешно мнение са предлагани няколко обяснения. Доминантният характер на заболяването може да бъде пренебрегнат, тъй като предаващите заболяването майки често са асимптоматични. При клиничното неврологично изследване и изследването на скоростта на провеждане по периферните нерви, обаче, обикновено се установяват патологични промени. При засегнатите жени трябва да се изследват няколко нерва и да се обърне особено внимание на амплитудите на моторния предизвикан отговор, тъй като електрофизиологично първоначално може да наподобяват аксонална невропатия с нормални или близки до

нормалните скорости на провеждане и ниски амплитуди /4/. Поради това фамилии с Х - свързана доминантна ШМТ могат да бъдат погрешно класифицирани като ШМТ2 фамилии, ако диагнозата се основава само на електрофизиологичните данни при жени - носителки /8, 13/.

Специфичните диагностични критерии за ШМТХ според Bergoffen et al., 1993 са следните /3/: 1/ клиничното неврологично изследване установява ШМТ1 според широко възприетите критерии за ШМТ1; 2/ мъжете са по-засегнати от жените; 3/ наличие на демиелинизираща невропатия, установена чрез намалени скорости на провеждане по моторните влакна на периферните нерви под 38 m/sec /6/; 4/ липса на предаване от мъж на мъж; 5/ липса на хромозома 17p 11.2-12 дупликация, свързана с ШМТ1А; и 6/ наличие на скаченост с маркери от проксималната част на дългото рамо на Х-хромозома. В последствие са съобщени над 160 различни мутации в конексин 32 гена, намиращ се върху Xq13.1, свързани с доминантна ШМТХ.

Клиничното изследване при фамилии с ШМТХ показва резултати подобни на фамилии с ШМТ1А. Мъжете с ШМТХ са значително по-тежко засегнати, отколкото жените с ШМТХ или пациентите с ШМТ1А /8, 9, 10/. Те са с по-изразена мускулна слабост и атрофия, но по-често имат запазени коленни рефлекси. Началото на оплакванията се установява в първото или второто десетилетие, като е по-ранно при мъжете с ШМТХ, отколкото при облигатните жени с ШМТХ и е по-късно, отколкото при мъже с ШМТ1А. Скоростите на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви варират между 25 и 40 m/sec при засегнатите мъже, докато при хетерозиготните жени имат стойности между 25 и 50 m/sec. Средната скорост на провеждане по моторните влакна на n. medianus при ШМТХ - засегнати мъже и жени е по-висока, отколкото при ШМТ1А пациенти / приблизително 10 m/sec по-висока при мъжете и 20 m/sec по-висока при жените. В едно проучване на две големи фамилии с генетично доказана ШМТХ Nicholson and Nash, 1993 /8/ установяват междинни скорости на провеждане при жените с ШМТХ /45±9 m/sec/, като тези скорости са били значително по-високи отколкото при жени с ШМТ1А /22±8 m/sec/. Скоростта на провеждане по n. medianus при мъжете с ШМТХ /31±6 m/sec/ е била значително по-ниска отколкото при жените с ШМТХ и по-висока отколкото при мъжете с ШМТ1А /20±6 m/sec/. Те правят заключението, че комбинацията между снижени скорости на провеждане при засегнатите мъже /<40 m/sec/ и междинни скорости на провеждане по n.medianus />40 m/sec/ при засегнатите жени или облигатните жени - носителки /дъщери на засегнати мъже или жени със засегнат мъж-прародител/ е важна характеристика за разграничаване на ШМТХ от ШМТ1А, тъй като при фамилии с автозомно-доминантна ШМТ1А не се установяват междинни скорости на провеждане. Тази характеристика определя възможните ШМТХ фамилии за изследвания за скаченост. Фамилии без предаване на заболяването от мъж на мъж, с ниски скорости на провеждане при засегнатите мъже и с нормални или междинни скорости на провеждане при жените - носителки трябва да се приемат за Х - свързани ШМТ фамилии /8/.

Все още няма консенсус върху типа невропатия при ШМТХ. Наблюдава се значителна интра- и интерфамилна вариабилност по отношение скоростите на провеждане. Докато Nicholson and Nash, 1993 /8/ смятат ШМТХ за междинна между ШМТ1 и ШМТ2, други автори - за първично аксонална /9, 13/ или първично демиелинизираща /10/.

Молекулярно-генетичните изследвания откриват мутации в конексин 32 гена, намиращ се върху Xq13.1 /3, 4, 5/. Мутациите са изключително разнообразни, въпреки че са наблюдавани и повторения на специфични мутации при явно не родствени фамилии. Повечето от мутациите са погрешно-смислени, водещи до неконсервативни аминокиселинни промени. Документирани са и по-малък брой мутации, водещи до преждевременно завършване на белтъчната транслация, включващи както безсмислени мутации, така и микроделеции, водещи до изместване рамката на четене. Съобщено е и за делеционна мутация, която елиминира цялата кодираща последователност на Cx 32 гена с клиничен фенотип на пациентите не по-различен от този на индивиди с не толкова тежки промени в Cx 32 гена /1/.

Различието в експресията на болестта при мъжете и при жените - носителки се смята, че се дължи на ефекта на лионизация. Лионизацията е механизъм, осигуряващ равна експресия на гените от Х-хромозомата при мъже и при жени чрез случайна инактивация на една от двете Х-хромозоми при жените. Жените, носещи мутацията върху Х-хромозомата поради тази причина могат да експресират спектър от фенотипове, вариращи от нормални до болестни според модела на Х-хромозомната инактивация, осъществена в развиващия се ембрион. Слабата експресия при жените представлява гендозиран ефект, дължащ се на наличието на другата немутирала Х-хромозома. Това се отразява и на терминологията по отношение на Х - свързана "доминантна" или "рецесивна" ШМТ, които термини зависят от това дали болшинството от жените - носителки са засегнати /8/. При Х - свързаната ШМТ жените - носителки могат да бъдат асимптоматични, но засегнати на клинично или на невrофизиологично ниво, което прави термините "рецесивен" или "доминантен" зависими от начина на диагностициране.

Конексин 32 е бета член на конексиновото семейство. Това са мембранни протеини, при които шест субединици агрегират циркулярно за да образуват хексамери, наречени конексони или полуканали. Съвкупността от конексоните на съседни клетки образува междуклетъчни канали, наречени gap junctions, които действат като малки, потенциално модулиращи се водни пори, позволяващи директното пренасяне на йони и малки молекули. Според тяхната аминокиселинна последователност са установени два извънклетъчни, четири трансмембранни и три цитоплазмени домена.

Конексин 32 е 32-kD gap-junction протеин първоначално изолиран от черен дроб. Той се експресира в бъбреци, черва, бял дроб, слезка, стомах, тестиси и мозък, а също така и в периферните нерви. Въпреки, че Cx 32 е налице и в други тъкани, проявите на ШМТХ са ограничени в периферните нерви. Това може да означава, че други конексини могат да заместят функцията на Cx 32 навсякъде другаде, но не и в периферните нерви. Имунохистохимично Cx 32 е локализиран във възлите на Ранвие и в Шмидт-Лантермановите прекъсвания в периферния нерв. Това предполага, че Cx 32 може да формира вътреклетъчни gap junctions, които да свързват прегъванията в цитоплазмата на Швановата клетка. Така би било възможно пренасянето на йони, хранителни вещества и други малки молекули около и през компактния миелин до най-вътрешните миелинови слоеве, вероятно индиректно подхранвайки и аксона. Това би могло да обясни комбинацията от увреждане на миелина и аксонална дегене-

рация, които се наблюдават при Cx 32 мутации при ШМТХ /2/. Другите форми на демиелинизираща невропатия - ШМТ1А и ШМТ1В са свързани с мутации в миелинови гени, чиито протеини се намират в компактния миелин, докато Cx 32 е в некомпактния миелин. Въпреки това наличието на подобни болестни фенотипове показва, че всеки един от тези протеини на Швановите клетки има важна функция в периферния нерв.

Установени са мутации, засягащи всеки един от домените на Cx 32. Тяхното многообразие предполага, че всеки един от районите на Cx 32 е важен за неговата функция. Според това, което се знае и предполага за третичната структура на gap junction протеините не е изненадващо, че някои от мутациите биха довели до загуба на функция, тъй като повечето от тях са в области на молекулата, които се смята, че покриват пората или снаждат субединици през извънклетъчното пространство. Наличието на фамилии, скачени с района на Х-хромозомата, където е локализиран Cx 32, но без мутации в отворената рамка на четене, предполага че отговорни за причиняването на болестта могат да бъдат и мутации в некодиращите области на гена, каквито са промоторните и снаждащите места /2, 9/. Причините на клетъчно ниво за изява на ШМТХ фенотипа все още не са напълно изяснени. Познати са най-малко 13 различни конексина, като всеки от тях се кодира от отделен ген, а различните конексини могат да си взаимодействат и да образуват функционални хетеротипни свързвания. Предполага се, че мутиралия Cx 32 протеин може да въздейства по доминантен негативен начин или чрез осъществяване на съревнование между хомотипния див-тип и мутантен конексони или чрез ко-олигомеризация с нормалния Cx 26 за формиране на неефективни хетеротипни конексони.

Въпреки, че ШМТХ може да бъде тежко заболяване, изненадващо е че значими мутации в конексиновия ген водят до страдание с прогресивен характер и късно начало, а не до такова с ранна смърт и органна патология. Наличието и адекватното функциониране на gap junction каналите отдавна се смята съществено за такива важни функции като диференциацията и ембриоталното развитие, нормалният растеж в противовес на канцероматозното израждане и за координираното провеждане и ритмичните контрактури на сърцето. Възможно е липсата на съобщения за функционални дефекти в нормално експресиращите Cx 32 тъкани при пациенти с ШМТХ да се дължи на компенсиране от допълнителни, богато експресиращи се в тези тъкани конексини. Предполага се също така, че други конексини с по-широко или по-диференцирано тъканно разпределение са по-жизненоважни за оцеляването на организмите и нормалното им функциониране. Откриването на Cx 32 мутациите при пациенти с ШМТХ със сигурност повдига редица въпроси, простиращи се от ролята на gap junctions при периферните невропатии до фундаменталните въпроси за тъканните нужди от междуклетъчни и вътреклетъчни взаимодействия /12/.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ainsworth PJ, Bolton CF, Murphy BC, Stuart JA, Hahn AF: Genotype/phenotype correlation in affected individuals of a family with a deletion of the entire coding sequence of the connexin 32 gene. Hum. Genet. 1998;103:242-244.
2. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 1993;262:2039-2042.
3. Bergoffen J, Trofatter J, Pericak-Vance MA, Haines JL, Chance PF, Fischbeck KH: Linkage localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Am. J. Hum. Genet. 1993;52:312-318.
4. Fischbeck KH, ar-Rushdi N, Pericak-Vance M, Rozear M, Roses AD, Fryns JP: X-linked neuropathy: gene localization with DNA probes. Ann. Neurol. 1986;20:527-532.
5. Gal A, Mucke J, Theile H, Wieacker PF, Ropers HH, Wienker TF: X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease: suggestion of linkage with a cloned DNA sequence from the proximal Xq. Hum. Genet. 1985;70:38-42.
6. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. Brain. 1980;103:259-280.
7. Ionasescu VV, Trofatter J, Haines JL, Ionasescu R, Searby C. Mapping of the gene for X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy. Neurology 1992;42:903-908.
8. Nicholson G, Nash J: Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. Neurology 1993;43:2558-2564.
9. Phillips LH, Kelly TE, Schnatterly P, Parker D: Hereditary motor-sensory neuropathy /HMSN/: possible X-linked dominant inheritance. Neurology 1985;35:498-502.
10. Rozear MP, Pericak-Vance MA, Fischbeck K, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy, X-linked: a half century follow-up. Neurology 1987;37:1460-1465.
11. Skre J. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. Clin. Genet. 1974;6:98-118.
12. Spray DC :CMTX1: a gap junction genetic disease. The Lancet 1994;343:1111-1112.
13. Timmerman V, De Jonghe P, Spoelders P, Simokovic S, Lofgren A, Nelis E, Vance J, Martin J-J, Van Broeckhoven C: Linkage and mutation analysis of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2 families with chromosomes 1p35-p36 and Xq13. Neurology 1996;46:1311-1318.

Адрес за кореспонденция:
д-р В. Гергелчева, Детска неврологична клиника,
УСБАЛНП "Св. Наум"- 4-ти км, София 1113,
тел. 870 40 05
e-mail: vguerbliz@abv.bg

Оригинални статии
ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКО ПРОУЧВАНЕ ПРИ БОЛНИ С УЛНАРНА НЕВРОПАТИЯ В ОБЛАСТТА НА ЛАКЪТЯ

Д. Богданова[1], Б. Ишпекова[2], И. Миланов[1],
Катедра по неврология - МУ, София
[1]СБАЛНП "Св. Наум"
[2]МБАЛ "Царица Йоанна

SUMMARY

ELECTROMYOGRAPHIC STUDY IN PATIENTS WITH ULNAR NEUROPATHY AT THE ELBOW
D. Bogdanova, B. Ishpekova, I. Milanov

Ulnar nerve entrapment is the second most common compressive neuropathy of the upper extremity because of its anatomy and superficial location. Compression occurs most commonly at two sites - the epicondylar groove and the point where the nerve passes between the two heads of the flexor carpi ulnaris muscle (i.e., the true cubital tunnel). Ulnar nerve injuries may result in both motor and sensory abnormalities. Electrodiagnostic studies may be useful, especially when the site of compression cannot be determined by physical examination, when compression may be at multiple levels, and when there are systemic and metabolic diseases.

The aim of this study was to estimate the correlation between the clinical and the electrophysiological data in patients with clinical evidence for ulnar neuropathy at the elbow and to define the most valuable electrophysiological parameters for the diagnosis.

Material and methods: Thirty-five patients with clinical evidence for ulnar neuropathy at the elbow and 40 healthy controls were enrolled in this study. Sensory and motor nerve conduction studies of the ulnar nerve and needle electromyography of abductor digiti V muscle were performed.

Results: Typical features of demyelination as in compressive neuropathies were found. A reduction of the motor conduction velocity was observed in all patients. The partial conduction block in the motor ulnar nerve was well manifested. The motor conduction velocity was slowed and the sensory nerve action potentials were usually absent. In some patients denervation activity was detected.

Conclusions: Motor and sensory nerve conduction studies are the most sensitive diagnostic tool in ulnar neuropathy at the elbow. In the present study the partial conduction block and temporal dispersion, as well as the dorsal ulnar cutaneous nerve SNAP loss were the most valuable parameters.
Key words: electromyography, elbow, conduction block, nerve conduction, ulnar nerve

РЕЗЮМЕ

Притискането на улнарния нерв е втората по честота компресивна невропатия на горни крайници поради анатомични особености и повърхностното си разположение. Електрофизиологичните методи на изследване имат голяма диагностична стойност, особено когато точното място на компресия не може да се установи при неврологичното клинично изследване.

Целта на настоящото проучване беше да се оценят и сравнят клиничните и електрофизиологичните данни при болни с улнарна невропатия в областта на лакътя и да се определят електрофизиологичните параметри с най-голямо значение за диагнозата.

Клиничен контингент и методи: 35 болни с клинични данни за улнарна невропатия в областта на лакътя и 40 здрави контроли участваха в проучването. Бяха проведени електроневрографски изследвания на сетивни и двигателни влакна на улнарвния нерв, както и иглена електромиография на m. abductor digiti V. Резултатите бяха статистически обработени.

Резултати: Бяха установени електромиографски находки за демиелинизация на периферните нерви, характерни за компресивните невропатии. При всички болни се установи намаление на скоростта на провеждане по двигателните влакна с данни за частичен блок в провеждането за улнарния нерв. Скоростта на провеждане и амплитудата на сетивния нервен акционен потенциал бяха абнормни. При част от болните се установиха данни за денервация в изследваните мускули.

Обсъждане: Електроневрографското изследване на проводимостта по двигателните и сетивните влакна е най-чувствителното изследване по отношение на диагностиката на улнарната невропатия в областта на лакътя. В настоящото проучване като параметри с най-голямо значение бяха преценени частичният блок в провеждането и темпоралната дисперсия, както и сетивният нервен акционен потенциал от улнарния нерв.
Ключови думи: блок в провеждането, електромиография, лакът, проводимост, улнарен нерв

Улнарната невропатия в областта на лакътя е втората по честота периферно-нервна увреда в горни крайници след синдрома на карпалния канал (14,22). Представлява притискане на улнарния нерв със засягане на перинервиума. Основни места на компресия са улнарната бразда на мишничната кост (neuropathia ulnaris tarda) и дистално от медиалния епикондил на мишничната кост, където нерва преминава между двете глави на m. flexor carpi ulnaris, следвани от медиалната междумускулна преграда и мястото на излизане от m. flexor carpi ulnaris в областта на предмишницата (синдром на кубиталния канал) (2,4,16).

Най-често увреждането се получава при повтарящи се движения в лакътя, продължителна флексия или при директна компресия. Етиологията включва широк спектър от травматични и посттравматични лезии след фрактури на медиалния епикондил, супракондилни фрактури на humerus, посттравматичен артрит, вродени аномалии, хабитуални сублуксации, компресия при анестезия и т.н. (16). Често заболяването се установява при хронично болни, приковани на легло (22).

Клиничната картина включва двигателни и сетивни прояви и варира от леки парестезии до тежки атрофич-

ни промени на hypothenar и mm. interossei, mm.lumbricales III и IV и m. abductor pollicis. M. flexor carpi ulnaris и инервираната от улнарния нерв част от m.flexor digitorum profundus остават сравнително пощадени (2,22,23). Диференциалната диагноза включва притискане улнарния нерв дистално или проксимално от лакътя, както и увреда при системни метаболитни заболявания (16,17,21). В 84,6% от болните се установява спонтанно подобрение, като до пълно или почти пълно спонтанно възстановяване се постига при 61,5% от пациентите (6). Началното лечение е консервативно. При липса на успех се прибягва до неврохирургично лечение - декомпресия в улнарната бразда и кубиталния канал дистално от медиалния епикондил или предна транспозиция (субкутанна, интрамускулна и субмускулна) (7,20).

При диференциалната диагноза информативно е провеждане на магнитно-резонансно изобразяване на лакътната става, което често разкрива други компресионни синдроми, артритни и остеохондрозни промени на костите, увреди на лигаменти, сухожилия и бурси, травматични лезии (21).

Електромиографското изследване е основно за локализиране на лезията при улнарна невропатия в областта на лакътя, както и за оценка на нервната функция след оперативно лечение (18). То включва изследване на скоростта на провеждане по двигателните, сетивните и смесените влакна на улнарния и медианния нерви в засегнатата ръка. Специално внимание се отделя на скоростта на провеждане по двигателните влакна през лакътя при разстояние 10 см. В зависимост от резултатите от електроневрографията може да се извърши и иглена електромиография (ЕМГ). Препоръчва се иглена ЕМГ на m.abductor digiti V и m.flexor carpi ulnaris за установяване на евентуална вторична аксонална дегенерация, както и за изключване на увреда на брахиалния плексус или на C8 коренче (18).

При електроневрография с използване на повърхностни електроди, в подкрепа на фокална лезия на улнарния нерв в областта на лакътя са следните находки: скорост на провеждане по двигателните влакна през лакътя по-малко от 50 м/сек; забавяне на скоростта на провеждане през лакътя с повече от 10 м/сек в сравнение със сегмента под лакът - китка; намаление на амплитудата на сумарния моторен акционен потенциал (СМАП или М-отговор) през лакътя с повече от 20 %, т.е. данни за блок в провеждането или темпорална дисперсия при фокална демиелинизация; значителна промяна в конфигурацията на М-отговора над лакътя (18). При улнарна невропатия в улнарната бразда типични находки са намалена скорост на провеждане по двигателните влакна през лакътя и намалена скорост на провеждане или липса на отговор по смесените влакна на улнарния нерв в сегмента лакът-китка, както и при изследване на сетивните влакна в сегмента пръсти-китка (15). Най-характерната абнормност при синдрома на кубиталния канал се открива в сегмента на 2 см дистално от епикондиларната линия, докато при улнарната невропатия в областта на лакътя находката е на 2 см дистално или проксимална от епикондиларната линия (15).

ЕМГ диагноза е трудна и комплексна (10). Наличието само на сетивна симптоматика и нормални параметри при изследване на двигателните влакна затруднява диагнозата. Фокалното забавяне на проводимостта и промяната във формата и амплитудата на М-отговора може да не бъдат демонстративни. От друга страна тежко засягане в областта на лакътя с Валерова дегенерация може да доведе до объркващи дистални промени в улнарния нерв (4). Наличието на кръстосана инервация на мускулите на ръката, най-често наличието на анастомоза на Martin-Gruber, при която аксоните на n.medianus преминават към n.ulnaris в областта на предмишницата, може да доведе до погрешно заключение и трябва да бъде предварително изключена (1). Освен рутинните методи съществуват и по-специфични ЕМГ методики, които са по-трудно приложими в ежедневната практика.

Целта на настоящото клинично проучване е да се оцени диагностичната стойност на рутинните ЕМГ методи и да се установят основните електроневрографски параметри при болни със засягане на улнарния нерв в областта на лакътя.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Изследвани са 35 пациенти (20 жени и 15 мъже) с клинична диагноза улнарна невропатия в областта на лакътя, на средна възраст 35 ± 12,5 години. Изследваха се и 40 здрави контроли (20 жени и 20 мъже), на средна възраст 37 ± 13,8 години. Давността на заболяването е средно 13 ± 12,7 години. При 14 (40%) болни етиологията беше посттравматична, 7 (20%) - след залежаване поради хронично заболяване, 3 (8,5%) бяха с хроничен полиартрит, 2 (5,7%) - след обща анестезия, и 9 (25,8%) бяха с неизяснена етиология. Всички болни са били лекувани само консервативно.

Клиничната находка включваше при 28 (80%) болни сетивни оплаквания (парестезии или хипестезии); при 7 (20%) болни - сетивна и двигателна симптоматика (парези и/или атрофии на мускулите на ръката инервирани от улнарния нерв).

При всички болни се проведе двустранно електроневрография с повърхностни електроди в положение на умерена флексия 70-90° в лакътната става при легнало положение на пациента. Двигателните влакна на улнарния нерв се стимулираха на 5 см под и над медиалния епикондил и в областта на китката. М-отговор се отведе при електростимулация с интензитет 0,5-1,0 mA и продължителност 0,2 ms. Отведе се отговор от m.abductor digiti V с активен електрод върху мускулното коремче и референтен върху мускулното сухожилие.

От сетивните влакна се отведе сетивен нервен акционен потенциал (СНАП) с помощта на ринг-електроди около V пръст, като активният електрод беше на ниво I интерфалангеална става, а референтния - 1,5 см дистално. Използва се електростимулация с продължителност 0,2 ms и интензитет 15-45 mA.

Измерваха се следните параметри: амплитуда пик до пик, продължителност на отговора, дистално и проксимално латентно време и скорост на провеждане по сетивни и двигателни влакна.

При болните с двигателни симптоми беше извършвана и иглена електромиография на m.abductor digiti V.

За статистическа обработка са използвани методите MANOVA и one-way ANOVA с post-hoc Newman-Keuls анализ. За сравняване на процентни отношения беше използван критерий на Pirsol (χ^2). За статистически значими са приемани разлики с $p < 0.01$.

РЕЗУЛТАТИ

При всички здрави контроли бяха отведени М-отговори от n. ulnaris двустранно с латентни времена, амплитуди и скорост на провеждане по двигателните влакна, както и СНАП с латентно време, амплитуда и скорост на провеждане по сетивните влакна в границите на нормата (таблица 1). Не беше установена зависимост

Таблица 1. Електроневрографски параметри при здрави контроли и при болни с улнарна невропатия в областта на лакътя.

ПАРАМЕТЪР	ЗДРАВИ	БОЛНИ
СМАП n.ulnaris	Средни стойности и стандартно отклонение	Средни стойности и стандартно отклонение
Дистално латентно време (ms)	3,5 ± 1,1	3,4 ± 0,7
Проксимално латентно време (ms)	7,9 ± 1,4	9,1 ± 1,2
Амплитуда на дисталния отговор (mV)	14,5 ± 4,7	13,5 ± 4,9
Амплитуда на проксималния отговор (mV)	14,5 ± 4,8	5,6 ± 4,6
Намаление на А2 спрямо А1(%)	9,8 ± 8,6	**59,1 ± 27,7**
Площ на дисталния отговор (μV)	42,2 ± 15,4	40,1 ± 16,4
Площ на проксималния отговор (μV)	41,9 ± 15,9	15,1 ± 16,0
Намаление на АR2 спрямо АR1(%)	6,6 ± 5,4	**73,6 ± 24,5**
Моторна скорост на провеждане (m/s) китка-лакът	53,5 ± 6,6	**47,2 ± 7,2**
Моторна скорост на провеждане (m/s) през лакът	50,6 ± 6,9	**30,2 ± 7,2**
СНАП n.ulnaris		
Латентно време (ms)	2,30 ± 0,7	2,24 ± 0,6
Амплитуда (μV)	16,6 ± 9,2	13,9 ± 11,2
Площ (μV)	41,0 ± 13,6	40,82 ± 12,6
Скорост на провеждане (m/s) По сетивни влакна	49,7 ± 4,1	47,03 ± 9,5

на електромиографските параметри от възрастта.

В групата на болните се установи удължаване на проксималното латентно време и намаление ($p<0.001$) на скоростта на провеждане по двигателните влакна на улнарния нерв (таблица 1). Скоростта на провеждане през лакътя беше забавена в сравнение със сегмента лакът-китка ($p<0.001$). При 28 (80%) от болните се установи намаление на амплитудата на М-отговора над и под лакътя с повече от 20% (средно 59,1 ± 27,7 %), или наличие на блок в провеждането, както и намаление на площта на отговора през лакътя с 73,6% ± 24,5 (фигура 1, 2). При 5 болни (14,2%) липсваше проксимален М-отговор при стимулация над лакътя.

Установи се намаление ($p<0.01$) на скоростта на провеждане и амплитудата на СНАП в сегмента V пръст-китка (Таблица 1). При 14 болни (40%) СНАП не се отведе.

При 10 болни (28,6%) се установи двустранно засягане на улнарния нерв.

Не беше установена зависимост на абнормните електромиографските промени при болните от възрастта. В 3 от 7 болни, при които беше проведена иглена ЕМГ, бяха установени данни за денервация в m. abductor digiti V.

Установи се добра корелация между тежестта на клиничната картина и електрофизиологичната находка. При болните със сетивни и двигателни симптоми промените бяха най-тежки - при 5 липсва проксимален М-отговор, а при 3 има данни за денервация. При всички тези 7 болни улнарният нерв е засегнат двустранно.

ОБСЪЖДАНЕ

При движения в лакътя улнарният нерв е подложен на притискане, разтягане и триене. Флексия в лакътната става с контракция на m. flexor carpi ulnaris води до намаление с 55% на обема на канала и до повишение на интраневралното и екстраневралното налягане с до 200 mm Hg (3). Поради това, че нерва минава зад оста на ро-

тация на лакътя, флексията води до придвижване на нерва проксимално и дистално от медиалния епикондил и удължаването му с 4,7 до 8 mm (3).

Позицията на ръката при електромиографско изследване, дължината на изследвания сегмент през лакътя и абсолютните стойности на забавяне на скоростта на провеждане през лакътя са обект на дискусия (12,18). За диагностична се приема електроневрография с повърхностни електроди в положение на умерена флексия 70-90° в лакътната става при легнало положение на пациента (18). Този метод е използван и в нашето проучване.

Типични находки са забавена скорост на провеждане по двигателните влакна през лакътя, забавена скорост или липса на отговор при електростимулация на смесени влакна през лакътя или при изследване на сетивни влакна в сегмента пръсти - китка (15,19). При леки случаи абнормната находка при изследване на смесени и сетивни влакна може да е единствена. Комбинираното изследване на двигателни и сетивни влакна води да локализиране на лезията в 95% от случаите (22). При болни с двигателни и сетивни нарушения параметрите на двигателните влакна са с по-голяма важност за локализацията и за оценка на степента на заболяването и в до 85% от случаите изследването на двигателни влакна е достатъчно за диагноза (22). Сетивните параметри показват по-голяма чувствителност, но са с по-малка значимост за диагнозата.

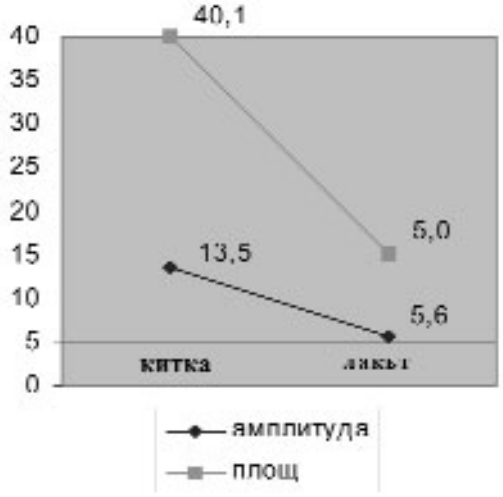
При сравняване на получените от нас електромиографски данни с публикуваните от други автори, установихме сходни резултати (таблица 1). Скоростите на провеждане по двигателните и сетивните влакна са в нормални граници в началните стадии на заболяването. Средната скорост на провеждане по двигателните влакна в нашето проучване е намалена в сегмента китка-лакът и през лакътя. Подобни резултати съобщават San Martin и съавт. (19). При всички болни се установи блок в провеждането - спадане на проксималната амплитуда на М-отговора на улнарния нерв в сравнение с дистална-та амплитуда, както и спадане на площта на проксималния отговор спрямо дисталния (фигура 1 и 2). Това са находките с най-голямо значение сред изследваната група болни. Намаление на амплитудата на М-отговора през лакътя в подобно процентно отношение съобщават и Harmon и съавт.(8). Получените от нас резултати показват, че скоростта на провеждане по двигателните влакна и на второ място, стойностите на амплитудата на М- отговора, са параметрите с най-голяма значимост за наличието на улнарна невропатия. Това потвърждава заключението и на други автори (5,19).

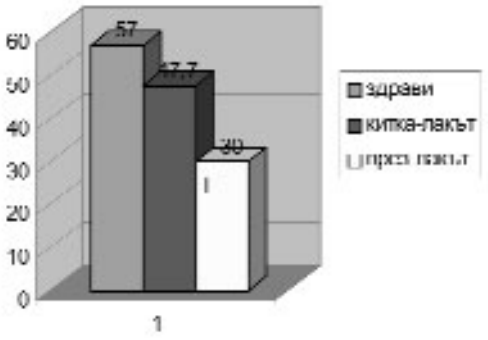
При част от нашите болни бяха налице и други признаци на компресионна невропатия - удължено проксимално латентно време, липса или намалена амплитуда на СНАП.

При 28,6% от нашите болни засягането на улнарния нерв е двустранно. В проучването на Harmon и съавт.(8) двустранност е установена в 36,7%. Причините за двустранният характер на улнарната невропатия все още не са добре проучени (8).

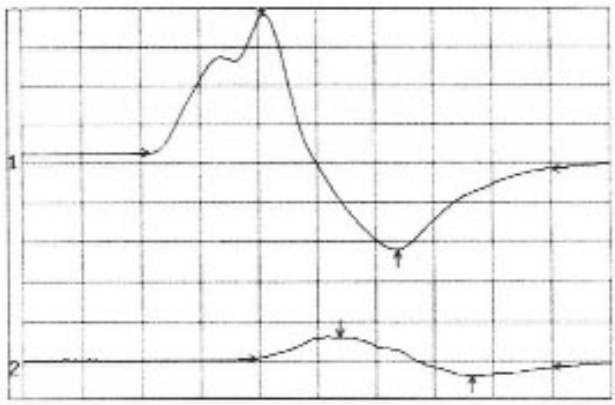
Според някои автори дори при нормални контроли скоростта на провеждане по двигателните влакна през лакътя намалява значително с възрастта, докато скоростта на провеждане, амплитудите и латентните времена в сегмента китка-лакът не се променят. Някои установяват намаление на проводимостта по двигателните влакна през лакътя до 20 m/s или дори до 30 m/s през улнарната бразда (22). Това забавяне често е свързано с анатомична находка за субклинични данни за улнарна невропатия (22). Според едни автори параметрите на сетивния отговор и скоростта на провеждане по се-

Фигура 1. Промяна на параметрите на на М-отговора при улнарна невропатия в областта на лакътя в в сегмента китка - лакът. А: промяна в амплитудата и площта на М-отговора; В: скорост на провеждане по двигателните влакна при здрави, при болни в сегмента китка-лакът и при болни в сегмента през лакът.





Фигура 2. Намаление на проксималната амплитуда на СМАП с % спрямо дисталната амплитуда на улнарния нерв в сегмента китка-лакът: 1 канал - дистален СМАП, 2 канал - проксимален СМАП от n. ulnaris



тивните влакна също са зависими от възрастта (22). В други проучвания обаче подобна зависимост не се установява (19). В нашето проучване не бяха установени корелации на промените на скоростта на провеждане по

двигателните и сетивните влакна и стойностите на латентните времена с възрастта на болните. Възможно е това да се дължи на сравнително еднородната възрастова структура на изследваните групи.

Конвенционалните електроневрографски ЕМГ методи не винаги са достатъчни при локализирането на улнарната невропатия в областта на лакътя, особено при дълготрайни лезии с тежка аксонална увреда. Още по-трудно е установяването на улнарна невропатия в случаите с дифузна невропатия, както при болни със захарен диабет (9). Някои автори препоръчват да се отчита отношението на амплитудите от сегментите китка - лакът и лакът-аксила, което при болни с улнарна невропатия е по-малко от 2 стандартни отклонения от средната стойност при контроли (11). Използва се и електроневрографско изследване на къси сегменти през лакътя, т.нар. техника на inching (стимулиране през 2 см по хода на улнарния нерв). През 2000г. Merlevede и съавт. (12) предлагат нов метод за оценка при ранна и в лека степен проявена улнарна невропатия в областта на лакътя. Според тях разлика в началните латентни времена на медианния и улнарния СНАП повече от 1,4 ms, записани 10 см проксимално от медиалния епикондил, предполага наличие на увреда на улнарния нерв в сегмента между стимулиращия и записващия електроди (12). Методът е лесно приложим, но засега се използва само като скринингов тест. Диагностичната стойност на горните методи зависи от правилната интерпретация. Те се прилагат трудно и отнемат повече време. Затова в клиничната практика се използват основно рутинните ЕМГ техники, които в повечето случаи са достатъчно информативни, прилагат се лесно и се понасят добре от страна на болните.

В заключение комплексното ЕМГ изследване е основно за правилната и ранна диагноза, има значение за прогнозата и правилният избор на лечение при болни с улнарна невропатия в областта на лакътя. С най-голяма диагностична значимост са промените в скоростта на провеждане по двигателните влакна и в амплитудата на М-отговора през лакътя. Поради честото двустранно засягане се препоръчва изследване и на безсимптомната ръка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ишпекова, Б. Относно кръстосаната инервация на мускулите на ръката. Българска невропогия, 2, 2002, 36-41.
2. Allieu, Y., Amara, B. Nerve entrapment syndrome of the elbow and forearm. Ann Chir Plast Esthet, 47, 2002, 36-46.
3. Bozentka, D.J. Cubital tunnel syndrome pathophysiology. Clin Orthop, 351, 1998, 90-94.
4. Campbell, W.W. Ulnar neuropathy at the elbow. Muscle & Nerve, 23, 2000, 450-452.
5. Cowdery, S.R, Preston, D.C, Herrmann, D.N, Logigian, E.L. Electrodiagnosis of ulnar neuropathy at the wrist: conduction block versus traditional tests. Neurology, 13, 2002, 59(3), 420-427.
6. De Jesus, P.V., Steiner, J.C. Spontaneous recovery of ulnar neuropathy at the elbow. Electromyogr. Clin. Neurophysiol, 16, 1976, 239-248.
7. Filippi, R., Charalampaki, P., Reisch, R., Koch, D., Grunert, P. Reccurent cubital tunnel syndrome. Etiology and treatment. Minim. Invasive Neurosurg, 44, 2001, 197-201.
8. Harmon, R.L. Bilaterality of ulnar neuropathy at the elbow. Electromyogr. Clin. Neurophysiol, 31, 1991,195-198.
9. Hawley, J., Capobianco, J. Localizing ulnar lesions by motor nerve conduction study. . Electromyogr. Clin. Neurophysiol, 27, 1987, 385-392.
10. Ioppolo, A., Granger, C.V. A technique for demonstrating nerve entrapment in the ulnar groove. Electromyography, 12, 1972, 273-279.
11. Lo, Y.L., Dan, Y.F., Lee, M.P., Ratnagopal, P. Segmental mixed nerve conduction studies in ulnar neuropathy at the elbow. J Clin Neurophysiol 18, 2001,5,456-459 .
12. Merlevede, K.,Theys, P., Van Hees, J. Diagnosis of ulnar neuropathy: a new approach. Muscle & Nerve, 23, 2000, 478-481.
13. Nakazumi, Y., Hamasaki, M. Electrophysiological studies and physical examinations in entrapment neuropathy: sensory and motor functions compensation for the central nervous system in cases with peripheral nerve damage. Electromyogr Clin Neurophysiol 41, 2001, 6, 345-348 .
14. Norkus, S.A., Meyers, M.C. Ulnar neuropathy of the elbow. Sports Med, 17, 1994, 3, 189-199.
15. Oh, Shin J. Focal Neuropathy. In: Oh, Shin. Principles of Clinical Electromyography: case studies. Williams & Wilkins, Charles W. Mitchell, Editor, Baltimore,1998.
16. Posner, M.A. Compressive ulnar neuropathies at the elbow: I. Etiology and diagnosis J Am Acad Orthop Surg , 6, 1998, 5,282-288.
17. Posner, M.A.Compressive neuropathies of the ulnar nerve at the elbow and wrist. Instr Course Lect 49, 2000, 305-317
18. Practice parameter for electrodiagnostic studies in ulnar neuropathy at the elbow: summary statement. AAEM practice topics in electrodiagnostic medicine. Muscle& Nerve, 22,1999, 408-411.
19. San Martin, S., Bueno, C., Montes, C., Diaz-Calavia, E., Teijeira, J.M,. Lopez-Reneo, R. The most significative parameters for the diagnosis of focal neuropathy of the cubital nerve in the elbow. Rev Neurol, 31,2000,8, 720-723.
20. Smith, T., Nielsen, K.D., Poulsgaard, L. Ulnar neuropathy at the elbow: clinical and electrophysiological outcome of surgical and conservative treatment. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 34, 2000, 2,145-148.
21. Steinbach, L.S., Fritz, R.C., Tirman, P.F., Uffman, M. Magnetic resonance imaging of the elbow. Eur J Radiol , 25, 1997,3, 223-241 .
22. Tackmann, W., Vogel, P., Kaeser, H.E., Ettlin, Th. Sensitivity and localizing significance of motor and sensory electroneurographic parameters in the diagnosis of ulnar nerve lesions at the elbow. J Neurol, 231, 1984, 204-211.
23. Uchida, Y., Sugioka, Y. The value of electrophysiological examination of the flexor carpi ulnaris muscle in the diagnosis of cubital tunnel syndrome. Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 33, 1993, 369-373.

Адрес за кореспонденция:
д-р Д. Богданова,
Специализирана болница за активно лечение по невропогия и психиатрия "Св. Наум",
Отделение по клинична невропизиология,
бул. Цариградско шосе IV км.,София 1113, България
e-mail: dessislava_bogdanova@yahoo.co.uk

Оригинални статии

ПРОФЕСИОНАЛНО ОБУСЛОВЕНО СТАТИЧНО МУСКУЛНО НАТОВАРВАНЕ КАТО РИСКОВ ФАКТОР ПРИ СПОРАДИЧНАТА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

Стайко Сарафов, Мариета Караджова
Медицински Университет; МБАЛ "Александровска", Неврологична клиника

SUMMARY

OCCUPATIONALLY DETERMINATED STATIC MUSCLES STRAIN AS A RISK FACTOR IN SPORADIC AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Stayko Sarafov, Marieta Karadjova

Discussed are 117 patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in conection with their professions. Attention is paid to the static muscles activity with regard to the working position and the type of muscles strain, specific for each profession. It is stressed on the vulnerability of the upper limbs in the labor activity. The majority of the patients (38,5%) have a typical sitting working posture with well expresed static elements for its maintanance and static or monotonous dynamic elements in performance of the upper limbs. Less are the patients with standing working position as well as those with mixed strain (dynamic and static) or only static strain in lower limbs. Theoretically it is supposed that the onset of the disease that is more often in the upper limbs, might be connected with their being over-strained in the different professions or physical activities. Set forth is the hypothesis that the static strain of the muscles can provoke an ischemia in the nervous system, thus triggering the disease. Creation of an animal model is necessery to verify it.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, profession, working sitting position, static muscles activity, ischemia.

РЕЗЮМЕ

Разглеждат се контингент от 117 болни със спорадична амиотрофична латерална склероза, имащи различни професии. Обръща се внимание на статичната мускулна работа под формата на работна поза и тип мускулно натоварване характерни за всяка от тях. Изтъква се по-лесната ранимост на горните крайници в трудовата дейност. Болшинството болни (38,5%) имат типична седяща работна поза, с изразени статични елементи за нейното поддържане и статични или монотонно-динамични елементи в работата на горните крайници. По-малък е броя на болните с правостояща работна поза и на тези със смесено (динамично и статично) или само статично натоварване в долните крайници. Допуска се теоретичната връзка между по-честото начало на заболяването от горните крайници и изразената им натовареност в отделните професии или при физическа работа. Предлага се хипотезата, че статичното мускулно натоварване може да провокира исхемия в централната нервна система, отключваща заболяването. Проверката й изисква създаване на опитен модел.

Ключови думи: амиотрофична латерална склероза, професия, седяща работна поза, статично мускулно напрежение, исхемия

УВОД

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е фатално дегенеративно заболяване на нервната система. Диагнозата се изгражда в съответствие с международно приетите клинични и електромиографски (El Escorial и Airlie House) критерии. Предполагат се два основни патогенетични механизма: ексцитотоксичността на глутамата и въздействието върху невроните на свободните радикали. Отбелязва се наличието на биохимични допирни точки, което ги обединява (8,10).

Етиологията не е известна. В литературата се споменава за възможна връзка на заболяването с определени рискови фактори. При фамилните форми се отдава значение на генетичните, но се допуска, че фактори от околната среда могат да бъдат свързани със сигнификантно повишен риск за развитие на заболяването, да модифицират действието на генетичните или да е налице съвместно им действие с генетичните посредством едни и същи генни продукти (9,12,15,20). Последните определят биохимична възприемчивост за развитие на дегенеративен процес от АЛС тип (22).

При спорадичната форма някой фактори от заобикалящата среда се определят като рискови за развитие на заболяването. Предполага се, че само те не са достатъчни а е необходимо наличието и на генетично детерминирана биохимична възприемчивост (12).

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се направи анализ на професиите на болните с АЛС, мускулното натоварване и типът на работната поза като възможни рискови фактори при тяхното упражняване.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучвани са 117 болни (66 мъже и 51 жени) само с дефинитивна и вероятна форма на АЛС, като най-сигурни диагностични категории. Болните са разделени по групи според основната им професия. Болшинството са осъществявали повече от една професия. В тези случаи за основна е приета упражнявана за най-дълъг период от време. Втората по продължителност, често е някоя от другите посочени. Освен професията, повечето пациенти са извършивали допълнителна физическа, включително земеделска работа, а някой от тях са упражнявали и непрофесионално спортна дейност.

Данни за трудовия стаж има при 106 болни. Той варира от 1 до 56 години, средно 25,7 години. От 11 до 20 години стаж имат 33% от болните, от 21 до 30 години 32,1% , от 31 до 40 години 20,8%. Останалите имат малък дял: от 1 до 10 години 7,5% от болните, от 41 до 50 години 4,7% и от 51 до 60 години 2%.

За отделните професии са отбелязани преимуществения тип работна поза и мускулно натоварване (табл.1). Поради сходство във вида на трудовата дейност, някои са поставени в една група. Често се срещат специфики в рамките на една и съща професия,

обуславящи по-големи различия в работната поза и типа мускулно натоварване. Такива се наблюдават при лекари (според специалността), лаборанти и учители (според вида на извършваната дейност), техници (строителен, медицински, ветеринарен, други), електротехници, механици. Не винаги анамнестичните данни за видът на трудовата дейност и посочените характеристики в отделните случаи са подробни. Това определя възможността за известна неточност при преценката на типа мускулно натоварване и в по-малка степен на типа работна поза.

Табл.1. Разпределение на болните по професии, преобладаващ тип работна поза и мускулното натоварване за всяка от тях, общ брой и пол (в скоби), етаж на нервната система от който започва заболяването.

Видове професии	Тип работна поза и мускулно натоварване	Брой болни (м+ж)	Етаж		
			мс	ц	л-с
1. учител	II***	8(2+6)	2	2	4
2. лекар	II***	4(1+3)		1	3
3. медицинска сестра	II***	1(0+1)	1		
4. секретар, личен състав	I*	10(4+6)	2	4	4
5. счетоводител, икономист	I*	12(7+5)	1	6	5
6. военослужещ, полицай	I*	5(5+0)	2	2	1
7. оператор в телефонна централа	I*	2(0+2)	1		1
8. лаборант	I*	3(0+3)	1	1	1
9. адвокат	I***	1(0+1)	1		
10. магазинер, продавач	II*	5(0+5)		3	2
11. фризьор, бръснар	II*	2(0+2)	1		1
12. рехабилитатор	II***	2(1+1)	1		1
13.селекостопански работник	II***	5(1+4)	1	1	3
14. певец на народни песни	II*	1(0+1)	1		
15. проектант и чертожник	I*	3(1+2)	1	1	1
16. техник	II**	4(2+2)		1	3
17. електротехник	II*	2(2+0)		1	1
18. механик	II***	5(5+0)	1	2	2
19. чистач	II**	1(0+1)	няма данни		
20. шофьор	I*	9(9+0)	3	4	2
21. строителен работник	II***	5(5+0)		5	
22.стругар,шмиргелист,шлосер	II*	9(9+0)	2	5	2
23. бояджия	II*	2(2+0)	1	1	
24. музикант	I*	1(1+0)		1	
25. сервитьор	II***	1(1+0)			1
26. дърводелец	II***	1(1+0)		1	
27. миньор	II***	2(2+0)	1	1	
28. трепьор	II**	1(1+0)		1	
29. хлебар	II***	1(1+0)			1
30. общ работник	II**	2(1+1)	1		1
31. работник в текстил. предпр.	II*	1(0+1)		1	
32. предач	II*	1(0+1)	1		
33. крояч	II*	1(0+1)	1		
34. гардеробиер	II*	1(0+1)	1		
35. кожар	I*	1(1+0)		1	
36. хамал	II***	1(1+0)			1
37. работник на ръчна щампа	I*	1(0+1)	1		
Общ брой болни		117	29	46	41

Легенда:

Етаж на нервната система: мс - мозъчен ствол ; ц - цервикален; л-с - лумбо-сакрален

А Тип работна поза: -принудителна предимно седяща: I; -принудителна предимно правостояща: II

Б. Тип мускулно натоварване: - предимно статично (изометрично мускулно съкращение): "*";

- предимно динамично: "**"; - смесено (приблизително равни по времево разпределение): "***"

РЕЗУЛТАТИ

Основно внимание е отделено на професиите, при които броят болни е най-голям, разликите в типът мускулно натоварване и работна поза между отделните професии са най-малки и болните са извършвали изключително или предимно посочената професия. Макар и с приближения, изхождащи от трудовата физиология на отделните професии, по тези показатели могат да се оформят следните големи групи:

Първа, характеризираща се с поддържането на най-често срещаната седяща работна поза с продължително статично мускулно напрежение на мускулатурата на туловището, тазобедрения и раменния пояс с динамичен, монотонен характер на движенията за дисталните отдели и мускули на горни крайници (предмишница, китки, пръсти), ограничена двигателна свобода и движения с малък обем, нарушение в кръвоснабдяването на горните крайници и други негативни характеристики (2,5). Тук са отнесени групите 4, 5, 6, 7, 8, 15, 20, 24 (табл.1). Естеството на работата (ръководна длъжност и предимно седяща позиция) за пациентите от група 6 се доближава до това на тези от 4-та и 5-та. Общият брой на пациентите е 45 (38,5%) от 117.

Втора, характеризираща се с правостояща работна поза и смесен тип мускулно натоварване (статично и динамично приблизително равни по времетраене). Най-честият нейн вариант е динамично за крака и тазобедрен пояс и статично за горната част на туловището, раменен пояс и горни крайници. Тук са отнесени групите: 1, 2, 12, 13, 18, 21, 27 (табл.1). Общия брой болни е 31 (26,5%) от 117.

Трета, характеризираща се с предимно правостояща работна поза със статично натоварване на долни крайници. Най-честият нейн вариант е статично натоварване на краката и динамично на ръцете (ръцете могат да извършват работа със слаби или без статични елементи). Тук са отнесени групите: 10, 11, 17, 22, 23, 34 (табл.1). Общият брой на пациентите е 21 (18 %) от 117.

Останалия малък брой болни трудно могат да се обобщят по посочените показатели. Работната поза за всяка професия има принудителен характер и изисква волево поддържане, водещо до статично мускулно напрежение с бързо настъпваща умора на двигателната система и нарастване на статичните елементи по посока на по-проксимално разположените отдели (2).

предхождащ травматизъм (химичен, физичен и механичен), операции или повишена физическа активност (19). Изтъква се, че определени фактори създават по-висок риск за развитие на заболяването. Roman смята, че такъв се наблюдава при хора с по-нисък социален статус, при хора ангажирани с физически труд или повишена физическа активност. Представените от нас пациенти по професионално и социално положение са предимно "изпълнители" т.е. ангажирани пряко в изпълнението на определена дейност, често със значителна физическа активност, но не можем изцяло да приемем, че имат нисък социален статус. Повишен риск (2 до 7 пъти) имат и селкостопанските работници, свързан с експозиция към невротоксични продукти и зоонози (19). Такъв е отбелязан при професии свързани с поддръжка и експлоатация на превозни средства (механици, шофьори, монтьори) (12). В нашия контингент броят болни с тези професии е един от най-високите. За механиците се отчита, че имат пропорциално по-висок дял в смъртността от АЛС.

Ниската честота на заболяването, неясната продължителност на латентния период за неговото развитие, трудното сравняване на групи изложени и неизложени на действието на определен фактор, не дават възможност ясно да се дефинират рисковите фактори при АЛС (19). В повечето случаи те са хронични, независимо от естеството си, което затруднява установяването на причинно-следствени връзки и по-точни статистически корелации. По-високата честота на заболяването в 5 и 6-то десетилетие предполага по-лесна ранимост на мотоневроните към тяхното действие с нарастване на възрастта. В тези случаи увреждането се получават полесно, при по-малка експозиция и са по-тежки (12).

В конкретния случай нямаме за задача да разглеждаме други фактори освен статичното мускулно натоварване. При сравняване на трите големи групи акцентът е върху статичното натоварване на ръцете, застъпено във втората (със смесено-статично и динамично) и особено в първата група (седяща работна поза с подчертани статични усилия) болни. Само статично натоварване на долните крайници се наблюдава в най-малък брой

Табл. 2. Разпределение по обединени групи в зависимост от работна поза и мускулно натоварване.

Група	Работна поза	Мускулно натоварване	Брой болни	процент от 117
I	Седяща	статично	45	38,5%
II	Правостояща	Смесен (статично и динамично)	31	26,5%
III	Правостояща	статично	21	18%

ОБСЪЖДАНЕ

В литературата са малко наблюденията за отношението на външните фактори в развитието на АЛС. Ролята им на етиологичен момент е недостатъчно достоверна, статистически несигнификантна и противоречива. Обикновенно се акцентира на експозицията към токсични фактори (химични и физични) срещани в промишлени производства и битови условия (12,17,21), болни и когато е изолирано няма такова голямо значение. В трудовата дейност горните крайници са изключително натоварени. Наблюдава се тенденция за нарастване броя на професиите със значителен статичен елемент (2). В развитието на АЛС клинично и електромиографски най-засегнати са горните крайници и особенно дисталните мускули (14). В тази връзка първите симптоми следва да са по-често от най-натоварените крайници. Според Tandan (22), те най-често са от горните, следвани от долните с 9% разликата между тях. Сходно е разпределението при представения контингент, но също с минимална разлика: при 46 болни (39,3%) заболяването започва от горните, при 41 (35%) от долните крайници. Не е задължително първите симптоми да бъдат от

страна на етажа, инервиращ функционално най-натоварените мускули за извършване на дадената професия (табл.1). Не се установява определена зависимост първите симптоми да започват от етажа, инервиращ най-натоварените за извършването на дадена професия мускули.

Вдигането и пренасане на тежести, поддържането на работна поза и двигателно-монотонната дейност, са форми на статична работа. (2). Поддържане на работна поза (седяща/правостояща) или динамично-монотонните движения, изискват продължителна статична работа на определени мускули с постоянна нервна импулсация към тях, водещи бързо до настъпване на мускулна умора. В същото време други мускули са в състояние на "принудителен" покой. Това обуславя дисбаланс във взаимоотношенията: флексори-екстензори, синергисти-антагонисти. При седяща поза са установени значителни електромиографски и доплерсонографски промени в кръвотока на работещата мускулатурата, резултат на мускулната умора след еднократно и многократни монотонни статични усилия с дисталните мускули на ръцете (3,6). Степента на мускулно напрежение и умора при седящи професии в сравнение с правостоящи отчетени по миоелектричната активност на раменната и шийната мускулатура е много по-висока (1). Тези данни са в корелация с получените резултати за най-голям брой болни, имащи седяща работна поза с изразени статични мускулни усилия..

Статичното мускулно напрежение контрахира хранещите мускулатурата съдове с натрупване на недоокислени продукти, изискващи допълнително кислород за пълно метаболизиране. В литературата не се срещат данни, в каква степен продължителната статичната работа на мускулатурата (като работна поза или двигателно-монотонната дейност) може да провокира продължителна инсуфициенция в кръвоснабдяването с последваща исхемия на ЦНС. Необратимите увреждания на ЦНС при състояния на хипоксия и исхемия се обуславят от отделяне на ексцесивни количества екстрацелуларен глутамат с непрекъсната стимулация на NMDA рецепторите и поддържане на каскада на пропагация и усилване на вредни ефекти на глутамата върху неврона (13,16,18). Известно е, че супероксиддисмутаза 1 (СОД1) и глутаматния антагонист riluzole имат протективно действие в условия на исхемия (7,11). Макар хипотетична, ние не изключваме споменатата възможност, предвид високата чуствителност на гръбначномозъчното сиво вещество, разположението на екстравертебралните анастомози в дълбоката мускулатура около гръбначния стълб (особено цервикалния район) и тесните взаимоотношения между кръвоснабдяването на шийния отдел и ствола (м.н.circulus arteriosus myelobulbaris) (4). Някой автори приемат, че по-податливи към исхемия са не спиналните сегменти с гранично, а тези с най-интензивно кръвоснабдяване, каквото имат шийното и лумбалното надебеление (4). Само може да се теоретизира, доколко по-интензивното им кръвоснабдяване определя по-слаби компенсаторни механизми за адекватен приток на кръв при условия (вкл. статична мускулна работа), които го редуцират.

Изложените данни са в съответствие с тези от литературата за по-висока честота на АЛС измежду хора с повишена физическа активност. Последната според нас, може да има отношение към с генезата на заболяването като рисков момент, а не толкова съпътстващите физични или химични фактори. Само тя не е достатъчна за развитие на заболяването, а необходимо съучастие на други фактори. Представените данни могат да служат като основа за по-подробни проучвания.

ЛИТУРАТУРА

1 Алексиев А., M.Pope, L.Magnusson. Повдигаща се офис - маса за работа в седеж и изправен стоеж в първичната профилактика на вертеброгенните заболявания. Ревматология, 4, 1999: 33-36
2 Драганова Н. Статична работа. Трудова медицина - сборник от учебни материали за курс по следдипломно обучение на лекари за Службите по трудова медицина. Том àà. (под ръководството на Е.Иванович и З.Запрянов, София, 1999: 136-179.
3. Драганова Н. Електрофизиологично и биомеханично изучаване на статичната работа и умората. Дисертация, София, 1977.
4 Ичев К., Г.Гълъбов. Кръвоснабдяване на гръбначния мозък. София, Медицина и физкултура, 1972: 29-40.
5. Койчева В. Психофизиология на труда (под редакция на Н.Цанева). София, Медицина и физкултура. 1988: 162-166.
6. Свракова Л. Определяне функционалното състояние на невромускулната система при различни натоварвания посредством електромио-, невро- и механография. Дисертация, София, 1991.
7. Belleroche J., RW. Orell, L.Virgo. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Recent Advances in Understanding Disease Mechanisms. J.Neuropath. and Exp.Neurol.,55, 1996, 7: 747-757.
8. Brown RH. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch.Neurol., 54, 1997: 1246-1250
9. Camu W., J.Khoris, B.Moulard, F.Salachas, V.Briolotti, GA.Rouleau,V.Meninger on behalf of the French ALS research group. Gernetics of familial ALS and consequences for diagnosis. J. Neurol. Sci., 165, 1999, (suppl.1): S21-S26.
10. Coyle JT. Oxidative stress and neurophsychiatric disorders. J. Neurol.Sci., 127, 1994, (suppl.): 41.
11. Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. Neurology, 47, 1996, 6 (Suppl 4): S 233-S241.
12. Graham AJ., AM.Macdonald, CH.Hawkes. British motor neuron disease twin study. J.Neurol., Neurosurg., Psych., 62, 1997: 562-569.
13. Greenamyre JT., RHP Porter. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. Neurology, 44, 1994, (Suppl 8): S7-S13
14. Ishpekova I., N.Klisurski, S.Novachkova, M.Dascalova. Clinical and electromyographic studies in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Acta medica Bulgarica, XXVàà, 2000: 12-17.
15. Leigh PN. Pathogenic Mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron Disorders. In:Neurodegenerative disease,1st Edition, /Ed.D.B.Calve/, Philadelphia, Saunders Company, 1994: 473-488.
16. Meldrum BS. The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. Neurology, 44, 1994, (Suppl 8): S14-S23
17. Riggs JE. Amyotrophic lateral sclerosis, Heterogeneous Susceptibility, Trauma, and Epidemiology. Arch.Neurol., 53, 1996: 225-227
18. Rokkas CK, LR Jr.Helfrich, DC.Lobner, DW.Choi, NT.Kouchoukos. Dextrorphan inhibits the release of excitatory amino acids during spinal cord ischemia. Ann.Thorac.Surg., 58, 1994, 2: 312-319
19. Roman GC. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to etiology and pathogenesis. J.Neurol., Neurosurg., Psych., 61, 1996: 131-137.
20. Rowland LP. Natural History and Clinical Features of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Related Motor Neuron Diseases. In: Neurodegenerative disease.,1st Edition, /Ed.D.B.Calve/, Philadelphia, Saunders, 1994: 507-521.
21. Strickland D., SA. Smith, G.Dolliff, L.Goldman, RI. Roelofs. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Occupational History. Arch.Neurol., 43, 1996: 730-733
22. Tandan P. Disorders of The Upper and Lower Motor Neurons. In:Neurology in Clinical Practice, 2nd Edition, /Eds.:W.G.Bradly, R.B.Daroff, G.M.Fenichel, C.D.Marsden/, Boston, Butterworth-Heineman, 1996: 1843-1852.

Адрес за кореспонденция:
Стайко Сарафов,
Мариета Караджова
1431 София , ул."Георги Софийски" №1 , Медицински Университет ; МБАЛ "Александровска" ,
Неврологична клиника , тел.: (02) 51-87-63,
e-mail: sty@delbg.com
e-mail: marieta_doc@abv.bg

Оригинални статии

ЦИРКАДИАННИ ВАРИАЦИИ НА НАСТЪПВАНЕ НА ОСТРИЯ ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ В СВЕТЛИНАТА НА ИДЕНТИФИКАЦИЯТА НА НЯКОИ НОВИ РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ИНСУЛТ

Милена Миланова
Клиника по спешна неврология МБАЛ"Царица Йоанна"

SUMMARY

CIRRCADIAN VARIATIONS OF STROKE ONSET AND THE IDENTIFICATION OF SOME NEW RISK FACTORS FOR STROKE

Milena Milanova

It is clear from literature data that the incidence of stroke peaks in the morning hours between 6 and 12 a.m. Several circadian dependent physiological factors have been proposed as playing a role for this occurrence. Many other risk factors for stroke have been identified (age, hypertension, diabetes, ischemic heart disease, hypercholesterolemia, smoking). Sleep apnea could be a risk factor for stroke in the morning hours and it also could lead to stroke development during sleep. The causal relationship between sleep apnea and stroke in sleep has not been proven yet.

Patients and methods: 66 men and 34 women with acute ischemic stroke have been prospectively included in this study. Risk factors for stroke, sleep anamnesis, time of stroke onset, stroke severity, topography and aethiology have been assessed. To determine sleep apnea and the apnea-hypopnea index a night-over respiratory polygraphy has been performed.

Results: The high occurrence rate of stroke between 6 and 12 a.m. (43% of our patients) has been conformed. Only 22% of all strokes occurred during sleep. The sleep apnea prevalence was 40%. In the group of patients with apnea-hypopnea index more than 30 there were statistically more strokes during sleep in comparison with patients which apnea-hypopnea index was less than 10. A positive correlation between apnea-hypopnea index and stroke onset time has been found. This fact could be a further evidence for the postulated pathogenetic role of sleep apnea for stroke development.

Key words: stroke, sleep apnea, risk factors for stroke

РЕЗЮМЕ

От литературата е известно, че има повишена честота на настъпване на мозъчните инсулти между 6 и 12 часа сутринта. За това повишаване се обсъжда ролята на редица циркадианно зависими физиологични функции. За възникването на повечето мозъчно-съдови инциденти са идентифицирани и множество рискови фактори (възраст, артериална хипертония, диабет, ИБС, хиперхолестеролемия, тютюнопушене). Сънната апнея би могла да бъде рисков фактор както за повишаването на мозъчните инсулти след ставане от сън, така и за настъпване на инсулт по време на сън. Връзката между СА и настъпването на мозъчен инсулт през нощта е още недоказана.

Пациенти и методи: В проспективен план са обхванати 66 мъже и 34 жени с остър исхемичен мозъчен инсулт, при които са регистрирани съдови рискови фактори, анамнестични данни за съня и време на получаване на инсулта, тежест, топография и етиология на инсулта. Допълнително е направена нощна респираторна полиграфия за определяне на наличие на сънна апнея и апнея-хипопнея индекс (АХИ).

Резултати: Потвърди се повишената честота на настъпване на мозъчния инсулт в часовете между 6.01 и 12.00 преди обед (43%), а през нощта са станали само 22% от инсултите. Честотата на болните със сънна апнея беше 40%. При групово сравнение между болните с тежка сънна апнея (АХИ>30) и болни с АХИ<10 се установи, че в първата група има статистически повече инсулти станали по време на сън. Доказана беше и количествена корелация между тежестта на сънната апнея (АХИ) и времето на настъпване на инсулта. Това е допълнително доказателство за постулираната патогенетична роля, която сънната апнея играе при възникването на остър мозъчен инсулт.

Ключови думи: мозъчен инсулт, рискови фактори за инсулт, сънна апнея.

В литературата съществуват статистически данни, които показват повишена честота на настъпване на мозъчните инсулти между 6 и 12 часа сутринта (1,2) като най-критичен е първият час след събуждането. За това повишаване се обсъжда ролята на редица циркадианно зависими физиологични функции: ритъм на кортизоловата секреция, хемодинамични промени, повишена агрегация на тромбоцитите, промени във вискозитета на кръвта и понижена тромболитична активност. За възникването на повечето мозъчно-съдови инциденти са идентифицирани и множество рискови фактори като най-значими сред тях са възраст, артериална хипертония, диабет, ИБС, хиперхолестеролемия, тютюнопушене. Необходимо е обаче да се обърне внимание на нощния сън и наличие на някои патологични промени по време на сън и да се обсъди ролята им като нови рискови фактори за по-често възникване на мозъчни инсулти в ранните сутрешни часове. Сънната апнея (СА) представлява нарушение на дихателната функция по време на сън (апнеи и хипопнеи, водещи до десатурации и накъсване на нощния сън) и вече е доказана количествената зависимост между нея и наличието на артериална хиретония (3,4). Многостранно е анализирана и зависимостта между наличието на СА и възникване на мозъчен инсулт, като от една страна при болнии със СА е много по-висока честотата на сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти (5,6), а от друга при болни с инсулт значително по-често се среща СА (7,8). Връзката между СА и настъпването на мозъчен инсулт през нощта е още спорна (7).

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

В настоящето проучване проспективно са обхванати 100 болни с остро настъпил исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) като включването е извършено възможно най-скоро след настъпване на инсулта (до максимум 3 дни от

началото му). **Анамнезата** е снета по стандартизиран протокол като всички пациенти са питани за часа на настъпване на симптомите и дали ИМИ е настъпил "по време на сън" или в будно състояние. Определено е и наличието на следните рискови фактори с отговор "да" или "не": ХОББ, ИБС, инфаркт на миокарда, предхождащ инсулт, диабет, инсулт в семейството, артериална хипертония (АХ) и антихипертензивна терапия преди ИМИ, хиперхолестеролемия, тютюнопушене (пакет-години) и алкохолна консумация. Определен е индекс на телесното тегло (тегло/височина на квадрат) и шийна обиколка в сантиметри. Допълнително е събрана и анамнеза по отношение на съня (3-6 месеца преди ИМИ): хабитуално хъркане, дихателни паузи по време на сън, промени в съня преди инсулта, дневна сънливост (по Epworth Sleepiness Score=ESS 0 do 24 точки).

Тежестта на ИМИ е определена по модифицираната National Institute of Health Study Scale (NIHSS) от 0 до 42 точки (9). **Топографията** на мозъчните лезии е уточнена с помощта на компютърна томография (96% от болните) и магнитен резонанс (при 88% от болните) и е подразделена на кортикална (повърхностна), субкортикална (капсуларна, лентикуларна, т.е. дълбоките зони на предна, средна и задна мозъчна артерия), кортико-субкортикална, таламична, инфратенториална и множествена. Уточняването на **етиологията** на ИМИ е извършена според критериите на "TOAST" (Trial of Acute Stroke Treatment") като причините за инсулта са: макроангиопатия, микроангиопатия, кардиоемболия, други (например дисекация на каротидната артерия) и неясни.

Дихателните нарушения по време на сън бяха регистрирани с предварително валидирана система за респираторна полиграфия (Sullivan AutoSet, ResMed Ltd., Sydney, Australia - версия 3.03), която включва стандартна оксиметрия и измерване на назалния дихателен поток в предната част на ноздрите, като броя на апнеите и хипопнеите се определя въз основа на съотношението на налягането към потока (11). Апнеята се определя като намаляване на дихателния поток под 75%, а хипопнеята като намаление под 50% от изходната стойност. Определя се Апнея-Хипопне-Индекс (АХИ) като брой апнеи и хипопнеи на час, като за наличие на сънна апнея се приема АХИ?15, а за тежка СА е необходим АХИ?30.

Статистическият анализ на номиналните данни (представеност на дихотомните белези) е осъществен с помощта на алтернативен анализ (Pearson и Fisher ?2). При данните с неправилно разпределение за сравнение между отделните групи болни беше използван теста на Mann-Whitney. Допълнително беше проведен и корелационен анализ на изследваните рискови фактори. При всички тестове беше възприет ниво на значимост 5%. Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването бяха обхванати данни за **100 болни** - 66 мъже и 34 жени на средна възраст 54.6±12.6 години. При 78% от болните ИМИ е регистриран за първи път, а при 22% става въпрос за рецидив. При 93% от болните можахме да фиксираме времето на настъпване на ИМИ (фигура 1). Най-големият процент инсулти и в нашата група е станал между 6.01 и 12.00 часа преди обед (43%). При 22% от болните ИМИ е настъпил по време на сън.

Наличието на рискови фактори в анамнезата е както следва: АХ при 50% от болните, хиперхолестеролемия при 39%, сърдечно заболяване при 29% и захарен диабет при 17%. По отношение на анамнезата на съня 43% от пациентите са имали хабитуално хъркане, а при 46% от болните са наблюдавани дихателни паузи по време на сън. Ексцесивна дневна сънливост преди инсулта (ESS>10) е била наблюдавана само при 10% от болните. Средната **тежест на ИМИ** според NIHSS беше 7.6± 4.7 като 27% от болните имаха тежък инсулт (NIHSS?10). Топографски инсултите бяха при 11%- кортикални (повърхностни), при 29%- кортико-субкортикални, при 23%- субкортикални (дълбоки), при 7%- таламични, при 19%- инфратенториални и при 11%- множествени. Етиологията на ИМИ беше определена при 77% от болните като при 19% установихме макроангиопатия, при 17% микроангиопатия, при 33% кардиоемболия и при 8% - други причини за ИМИ.

При 40% от пациентите беше установено наличие на СА (всички пациенти имаха АХИ?15) като средният АХИ за цялата група беше 16.4±14.2 (от 1 до 57). 16% от всички пациенти имаха тежка СА (АХИ>30).

Таблица 1 показва сравнение на демографските и анамнестичните рискови фактори при пациентите със и без сънна апнея. От нея е видно, че при пациентите със СА много по-често се срещат сърдечни болести (p=0.004), стари инсулти (p=0.038) и артериална хипертония (p=0.014) в анамнезата. Тази разлика е най-изразена за захарния диабет (p<0.001) и по-слабо изразена за тютюнопушенето (p=0.048) и алкохолната консумация (p=0.009). Сигнификантно значима е разликата между двете групи по отношение на анамнестичните данни за хабитуално хъркане и най-вече на дихателни паузи по време на сън (p<0.001). Набелязана е и по-голяма честота на пациентите със СА, при които инсултът настъпва по време на сън, но тази разлика не достига сигнификантна значимост. Ако обаче бъде направено сравнение между пациентите с тежка СА и пациенти с АХИ<10 (таблица 2) се вижда, че въпреки общата повторяемост на резултатите, в групата с тежка СА се регистрират сигнификантно повече инсулти по време на сън (p=0.042). Графичното изображение на връзката между АХИ и времето на настъпване на ИМИ е представено на фигура 2.

При съпоставяне на етиологичните причини за инсулта в групите е видно, че в групата с АХИ>30 значително по-често се срещат инсултите по причина на макроангиопатия или с неясна етиология, а в групата без СА-тези с кардиоемболична етиология (таблица 3). По отношение на топографията на инсултите не бяха установени значими разлики между отделните групи.

ДИСКУСИЯ

В това проучване бяха получени данни за пациенти с остър ИМИ, които потвърдиха наличието на известните от литературата рискови фактори за инсулт като АХ, сърдечни заболявания, тютюнопушене и други. Потвърдена беше и голямата честота на СА при мозъчен инсулт, като установената в 40% от болните СА е в обща степен подобна на резултатите от други клинични проучвания (7,8). Поради включването на пациенти с относително по-ниска възраст е възможно леко отклонение на резултатите в посока на по-леки инсулти и по-ниска честота както на СА (40%), така и на тежка СА (16%) в сравнение с литературните данни, които сочат съответно около 62% и 30% (7). В групата на пациентите със СА се срещаха в по-голяма степен сърдечно-съдовите рискови фактори (таблица 1). Сигнификантността на разликата е значително по-голяма, когато

се сравняват пациенти с тежка СА и такива с АХИ<10 (таблица 2). Това би могло да показва, че даже и леките форми на СА могат да водят до повишен риск за сърдечно-съдови заболявания, а при тежките форми на СА рискът се повишава пропорционално (12).

По отношение на етиологията на острия ИМИ и неговата връзка с наличието или отсъствието на СА, не се доказаха сигнификантни различия в групите със СА и без СА (таблица 3). При пациентите с АХИ>30 се доказа обаче значително по-голям процент инсулти с макроангиопатична и неясна етиология. Тази тенденция може да се обясни с постулираните в литературата патогенетични ефекти на СА като атерогенен ефект (13), повишена тромбоцитна агрегация и намалена фибринолитична активност (14,15), които допълнително засилват физиологичните тенденции по време на сън (16). Повишеният брой на инсулти с неясна етиология в групата с тежка СА би могъл да се тълкува като доказателство за патогенетичната роля, която СА би могла да играе за възникване на ИМИ. От една страна по време на бавновълновия сън съществува тенденция към преобладаване на парасимпатикусовия тонус с понижаване на пулсовата честота, кръвното налягане, ударния обем на сърцето и периферното съдово съпротивление (16), което при чувствителни пациенти, получаващи вазоактивни медикаменти може да бъде допълнителен фактор за възникване на мозъчен инсулт (17). От друга страна се наслагват острите ефекти на дихателните паузи по време на сън като сърдечни аритмии, резки промени в кръвното налягане и повишено интракраниално налягане, които сами по себе си или в комбинация с физиологичните циркадианни промени могат да предизвикват артерио-артериални емоболии, неясни или хемодинамични нарушения на мозъчното кръвообращение. Доказателство в тази посока са и доплерсонографските изследвания на мозъчния кръвоток, които показват резки промени на скоростите на кръвния ток в средната мозъчна артерия по време на дихателните събития при СА (18,19).

В унисон с литературните данни и ние установихме, че най-висок процент ИМИ стават между 6.01 и 12.00 часа преди обед (1,2). Само 22% от инсултите в изследваната популация са възникнали по време на сън. За първи път в литературата се демонстрира и връзката между наличието и тежестта на СА (АХИ) и времето на възникване на мозъчния инсулт, а именно колкото по-тежка е СА и по-висок е АХИ, толкова по-голяма е вероятността пациентът да получи ИМИ по време на сън (фигура 2). Така например в групата с тежка СА (АХИ>30) имаше сигнификантно по-голям брой инсулти настъпили по време на сън в сравнение с групата с АХИ<10 (таблица 2). Възможното патогенетично обяснение за това са отново свързаните със СА промени в кислородната сатурация, кръвното налягане, сърдечни ритъмни нарушения, тромбоцитната агрегация и фибринолизата (14,15,16,18,19,20). В проучването ни беше трудно да се определи дали СА е съществувала в същия вид преди възникването на ИМИ, за което имахме само косвени анамнестични данни като наличие на хабитуално хъркане и дихателни паузи 3 до 6 месеца преди инсулта. Въпросът дали СА е само рисков фактор за възникване на мозъчен инсулт или мозъчната лезия може да доведе до възникване и утежняване на съществуваща СА не може да има

Таблица 1. Клинични данни за 100 болни с остър ИМИ

	СА	Без СА	
Брой болни	40	60	
Възраст	60.4±10.1	50.7±12.7	**p<0.001**
Мъже/Жени	33:7	33:27	**p=0.005**
Боди-Мас-Индекс	27.7±3.7	25.9±4.0	**p=0.012**
Сърдечни заболявания	45%	18%	**p=0.004**
ИМИ в семейството	44%	28%	Нс
Състояние след ИМИ	33%	15%	**p=0.038**
Захарен диабет	35%	5%	**p<0.001**
Хиперхолестеринемия	43%	41%	Нс
Артериална хипертония	65%	40%	**p=0.014**
Никотин (pack-years)	15±22	11±22	**p=0.048**
Алкохол (питиета седмично)	8 | 10	4 | 5	**p 0.009**
Хабитуално хъркане	62%	35%	**p=0.01**
Дихателни паузи по време на сън	72%	35%	**p<0.001**
Епворт скала за сънливост (ЕСС)	6.5±3.6	4.9±4.1	**p=0.023**
ИМИ по време на сън	31%	17%	Нс
Апнея-Хипопнея-Индекс (АХИ)	30.4±12.3	7.0±3.8	**p<0.001**
% Време с кислородна сатур.<90%	12.3 | 19.5	4.8 | 13.2	**p<0.001**
NIHSS	7.6 | 4.1	7.6 | 5.1	Нс

NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale

Нс=несигнификантно

еднозначен отговор. В едно голямо проспективно проучване от литературата (7,8) се посочва сходна честота на СА при болни с преходни нарушения на мозъчното кръвообращение и болни с остър инсулт, което се интерпретира като доказателство, че СА е по-скоро рисков фактор отколкото следствие на острия инсулт.

Таблица 2. Сравнителни данни за болни с остър ИМИ и АХИ>30 спрямо болни с АХИ<10

	АХИ>30	АХИ<10	
Брой болни	16	49	
Възраст	63.1±9.3	50.3±13.3	**p<0.001**
Мъже/Жени	15:1	26:23	**p=0.003**
Боди-Мас-Индекс	28.4±4	25.9±4.3	**p=0.019**
Сърдечни заболявания	50%	18%	**p=0.017**
ИМИ в семейството	44%	27%	Нс
Състояние след ИМИ	50%	18%	**p=0.017**
Захарен диабет	38%	4%	**p =0.002**
Хиперхолестеринемия	47%	38%	Нс
Артериална хипертония	75%	39%	**p=0.012**
Никотин (pack-years)	12±15	12±23	**Нс**
Алкохол (питиета седмично)	4.3 4	3.5 4.2	**p 0.009**
Хабитуално хъркане	63%	37%	**p=0.035**
Дихателни паузи по време на сън	72%	37%	**p =0.03**
Епворт скала за сънливост (ЕСС)	6.5±4.1	4.9±4.5	**Нс**
ИМИ по време на сън	40%	14%	**p=0.042**
Апнея-Хипопнея-Индекс (АХИ)	43.5±8.3	5.8±3.8	**p<0.001**
% Време с кислородна сатур.<90%	22 24	3.4 9	**p<0.001**
NIHSS	9.0±4.4	7.5±5.1	Нс

NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale
Нс=несигнификантно

Таблица 3. Етиология на ИМИ *

	СА	Без СА
Брой болни	40	60
Етиология		
Макроангиопатия	25%	13%
Микроангиопатия	17%	12%
Кардиоемболия	25%	**38%**
Друга	3%	12%
Неясна	30%	25%

	АХИ>30	АХИ<10
Брой болни	16	49
Етиология		
Макроангиопатия	**31%**	16%
Микроангиопатия	19%	14%
Кардиоемболия	19%	**37%**
Друга	0%	12%
Неясна	**31%**	21%

*Не се установиха сигнификантни разлики

СА=Сънна Апнея

ЛИТЕРАТУРА
1. Marsh EE, Biller J, Adams HP, et al. Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. Arch Neurol 1990;47:1178-1180.
2. Marler JR, Price TR, Clark JL, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke 1989;20:473-476.
3. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. JAMA 2000;283:1829-1836.
4. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342:1378-1384.
5. Palomaeki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. Stroke 1991;22:1021-1025.
6. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep-apnea patients.Chest 1990;97:27-32.
7. Bassetti C, Aldrich M. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report on 128 patients. Sleep 1999;22:217-223.
8. Bassetti C, Aldrich M, Chervin R, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke. Neurology 1996;47:1167-1173.
9. Candelise L, et al. Stroke scores and scales. Cerebrovasc disease 1992;2:239-247.
10. Adams HP, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993;24:35-41.
11. Behrton-Jones M. Feasibility of a self-setting CPAP machine. Sleep 1993;16:S120-S123.
12. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. Arch Int Med 1997;157:1746-1752.
13. Dean RT, Wilcox J. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. Sleep 1993;16:S15-S22.
14. Bokinsky GE J, et al. Platelet activation and aggregation in obstructive sleep apnea and the response to CPAP. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:A809.
15. Rangemark C, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. Sleep 1995;18(3):188-194.
16. Culebras A. Sleep and stroke. Continuum (sleep disorders) 2002;8:119-131.
17. Argentino C, Toni D, Rasura M, et al. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. Stroke 1990;21:387-389.
18. Fischer A, Chaudhary B, Taormina M, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. Chest 1992;102:1402-1406.
19. Netzer N, et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep disordered breathing. Stroke 1998;29:87-93.
20. Morgan BJ. Acute and chronic cardiovascular responses to sleep disordered breathing. Sleep 1996;19(10):S206-S209.

Адрес за кореспонденция:
Милена Миланова,
Клиника по спешна неврология
МБАЛ "Царица Йоанна"
София, ул. Бяло море 8
milenamilanova@bluemail.ch

Оригинални статии

ТРОМБОЗАТА НА SINUS SAGITALIS SUPERIOR: ИМА ЛИ РАНЕН СПЕЦИФИЧЕН КТ БЕЛЕГ?

М. Клисурски[1], Ц. Цанкова[1], М.Даскалов[1], Р. Кальонски[2], М. Петрова[1], Я. Христов[1],

[1]Катедра по неврология, МУ - София, МБАЛ "Царица Йоанна" - София
[2]Отделение по рентгенология, Клинична база "Лозенец " - София

SUMMRY

SUPERIOR SAGITTAL SINUS THROMBOSIS:
IS THERE AN EARLY SPECIFIC CT SIGN?
M.Klissurski, Tz.Tzankova, M.Daskalov, R. Kaljonski, M. Petrova1, Y. Hristov

A case of superior sagittal sinus trombosis of a 31-year-old woman in early puerperium is presented. Literature review and analysis of some important clinical, KT and MRI diagnostic signs are discussed. The attention is stressed on the informational significance of a not widely known direct point-like sign of SSST, which could be visualized easily by non-contrast KT of the brain.

Key words: cerebral venous thrombosis, superior sagittal sinus trombosis,

РЕЗЮМЕ

Представен е случай на нетипично протекла тромбоза на синус сагиталис супериор (ТССС) при 31 годишна жена в ранен пуерпериум. Направен е литературен обзор и анализ на някои съществени клинични, КТ и ЯМР диагностични белези, с важно значение за клиничната практика. Обръща се внимание на значението на неособено известен директен точковиден белег при ТССС, който се визуализира при нативно КТ изследване.

Ключови думи: тромбоза на синус сагиталис супериор, тромбози на мозъчни вени и дурални синуси

Тромбозите на мозъчните вени и дурални синуси са рядко срещани нарушения на мозъчното кръвообращение с разнообразна специфика на клиничната картина, при които първоначалната диагноза (1, 11, 12, 18) както и стратегията на лечение (5, 6, 17) не винаги са много лесни. Прецизирането на патологичния процес и неговата топика изисква провеждане на конвенционална панангиография и венография, спирална КТ-ангиография или ЯМР ангио- и венография (1-3, 10, 12, 14, 16, 18).

Тези методи на изследване са по-трудно осъществими за много клиники в нашата страна, ето защо цел на настоящата статия е да представим един случай с нетипично протекла тромбоза на синус сагиталис супериор (ТССС) и да дискутираме някои информативни клинични и диагностични белези, които имат важно значение за клиничната практика.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Ние имахме възможност да диагностицираме и лекуваме 31 годишна пациентка с ТССС. Началните оплаквания на пациентката започват 3 дни след нормално протекло раждане, при обезболяване с епидурална анестезия. Първоначално възникнало дифузно и силно по интензитет главоболие, без гадене и повръщане, повлияващо се от обикновени аналгетици. На 10-я ден след раждането, на фона на цефалгията се появява изтръпване на левите крайници без ангажиране на лицето, с продължителност около 5 минути. През следващите дни главоболието персистира, като зачестяват пристъпите на изтръпване на левите крайници, заедно с еднократно наблюдавани неволеви движения в лявата ръка. По отноше-

ние на миналата анамнеза болната съобщава за хормонална контрацепция с мерсилон, провеждана 6 години и преустановена 3 години преди бременността.
Соматичният, гинекологичен и неврологичен статус бяха без особености с изключение на еднодневна преходна левостранна хемихипестезия.

Лабораторните показатели - ПКК, електролити, серумен калций и биохимия бяха в норма. Изследването на очните дъна не показа данни за застой или други патологични промени. Ликворното изследване демонстрира бистър, безцветен ликвор под видимо неповишено налягане, с малко количество клетки (24/3 левкоцити и 59/3 еритроцити) и хиперпротеинорахия от 101,2 мг%, при липса на видима ксантохромия. ЕЕГ изследването разкри леки дифузни иритативни промени, по-манифестни в дясна парието-фронтална област. КТ на главен мозък (фигура 1) бе разчетена като нормална находка. ЯМР изследване, направено 4 дни по-късно разкри ТССС и синус трансверзус в дясно (фигура 2 и 3). Контролната фундоскопия показа папили с воалирани граници и леко дилатирани вени. При болната бе започнато лечение с хепарин, цефтриаксон, невронтин и вливания, продължено по-късно с подкожно приложение на нискомолекулярен хепарин и три месечно перорално антикоагулантно лечение със синтром. В състоянието на пациентката настъпи постепенно подобрение на главоболието и сетивните Джаксънови феномени, които изчезнаха напълно след 10 дни. На 30-я ден болната получи диплопия, поради лезия на н.абдуценс в дясно. Контролната ЯМР антиография показа значителна, макар и не пълна реканализация на тромбозата на засегнатия синус.

ОБСЪЖДАНЕ

Тромбозирането на мозъчни вени или дурални синуси често се развива във връзка със състояния като: късна бременност и ранен пуерперium; дехидратация, скорошни тежки хирургични намеси, сепсис, химиотерапия, наследствени и придобити състояния на хиперкоагулация или други промени в коагулационния статус при полицитемия, малигнени тумори, употреба на контрацептиви, при локална компресия от тумори и др. (5, 10, 13). ТССС по-често бива асептична отколкото септична (17). При септичните тромбози по-често има повишена температура, левкоцитоза, промяна на съзнанието, менингеална симптоматика и ликворна плеоцитоза. Симптоматиката при ТССС зависи и от това коя част на синуса е ангажирана (1, 12, 19). При тромбозиране на предната му част проявите могат да бъдат минимални, поради компенсация на дренирането. При засягане на задната част на синуса може да се оформят обширни двустранни хеморагични размекчения, да има тежка неврологична симптоматика с генерализирани и фокални припадъци, изразено главоболие, застойна папила, диплопия при лезия на VI ЧМН, предимно засягане на моторно-сензорната зона за краката парасагитално, квадрипареза и др. (1, 12, 18).

Симптомите на венозна или дурална тромбоза възникват при около 80% от случаите от 1-я ден до 2-3-та седмица след раждането (11). Честотата за САЩ и Европа варира средно между 10-20 на 100 000 раждания (11). Травматичната увреда на ендотела на мозъчните синуси и вени по време на раждането, хиперкоаголационното състояние, дехидратацията и стазата на интрацеребралния кръвоток, някои пуерперални инфекции са възможни обяснения на възникване на повечето от тромботичните състояния (11).

Тромбозата на церебралните вени или синуси е динамичен процес на прогресивна оклузия, опит за колатерализация и последваща реканализация. Ето защо болестта може да се развие като бавно прогресиращ процес от седмици до месеци, със или без периоди на влошаване или като акутен неврологичен синдром (20). ССС е най-често тромбозиращият синус, следван от синус трансверзус, синус сагиталис и синус кавернозус (14).

Мозъчните флеботромбози водят до хеморагии поради венозна стаза, повишено венозно налягане и вторична руптура на капиляри. Най-съществените клинични белези на венозна церебрална тромбоза са проявите на енцефалопатия като: главоболие, едем на папилите, промяна на съзнанието и някои поведенчески промени, епилептични гърчове, парестезии, фокални моторни или сензорни неврологични симптоми. Те не отговарят точно на един артериален басейн и често биват дифузни или пръснати (1, 2, 12). Клиничната картина може да бъде неспецифична при по-леките случаи, с белези на повишено интракраниално налягане и различно изразена огнищна неврологична симптоматика.

Най-добрият метод за визуализация на патологичния процес е конвенционалната АГ и ЯМР-венография (1, 2, 3, 16). Рентгенологичните КТ белези могат условно да се разделят на два вида (4): а) директни белези за тромбоза и б) белези на усложненията (3, 16). При КТ оценка на церебралните венозни и дурални тромбози се установяват усложнения като хеморагии (главно в бялото вещество), инфарктни зони, мозъчен едем, хидроцефалия, може да се изобразят самите тромбозирали вени, парасагитални хеморагии, наподобяващи "пръстови отпечатъци" и др. Недоброто познаване на КТ характеристиките на хеморагичните венозни инфаркти понякога води до диагноза субарахноиден кръвоизлив или атипичен лобарен хематом. Тромбозите на мозъчни вени и ДС се визуализират директно чрез КТ като фокуси на значително повишена плътност - т.нар. cord sign ("белег на струната") през първата седмица след формирането на тромбозата. Положителен cord sign-симптом е докладван при по-малко от 20 % от случаите с тромбоза на мозъчни вени или синуси (3). За съжаление този белег е с ограничена използваемост поради това, че конвенционалните скенери често визуализират вътрешния лек хиперинтензитет (спрямо останалия мозъчен паренхим) на несъсирената интралуминална кръв в нормалните мозъчни синуси и вени.

При контрастно КТ изследване има усилване на плътността в колатералните венозни канали, както и нормално усилване на контраста от дурата, плюс намален или липсващ контраст от централната зона на тромбозата (релативно контрастираща на периферната хипердензна зона). Това се нарича empty delta sign или empty triangle sign (негативен делта симптом, симптом на празния триъгълник - Фигура 4) (2,3,4,12,15,16,18). Този белег най-добре се вижда при болни с ТССС, в задната трета, където КТ-равнина е перпендикулярна на синуса, но може да се среща и при тромбоза на синус сигмоидеус (4,15). Той е патогномоничен за това състояние, въпреки че се визуализира с вариабилна честота от 25 до 70% (3). Ранното разклонение на ССС може да даде фалшиво положителен делта белег.

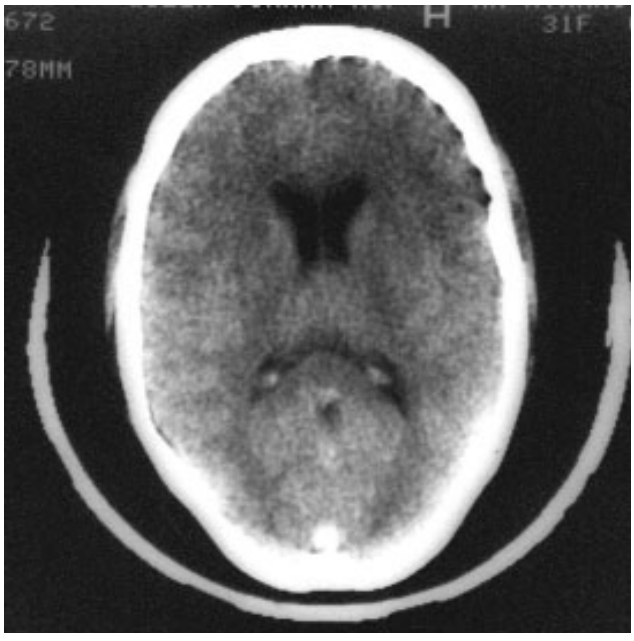
Както ЯМР-АГ, така и спиралната КТ-ангиография с венозно контрастиране надеждно демонстрират оклузията на дуралните синуси и се използват за проследяване и мониториране на процеса и лечението при болните (3). Спиралната КТ-АГ е особено подходяща за нашата страна при липса на техническа или финансова възможност за често провеждане на ЯМР-АГ.

След като диагнозата на венозната или дурална тромбоза е установена трябва да се търси причината за това. В случаите със септични състояния, причината е очевидна и антибиотичното лечение е достатъчно. При асептичните тромбози е необходимо внимателно проучване на анамнезата за по-редки причини и провеждане на някои специални лабораторни изследвания като електрофореза на хемоглобин, антифосфолипидни антитела, протеин S, C, антитромбин III и др.(12). Антикоагулантната терапия с хепарин е най-често прилаганата терапия през първите 7-10 дни (1, 6). Обикновено след това се преминава към перорално антикоагулантно лечение за 3 - 6 месеца. Внимателно провежданата първоначална терапията с хепарин е ефективна и се препоръчва дори при хеморагична трансформация на венозния мозъчен инфаркт (7).

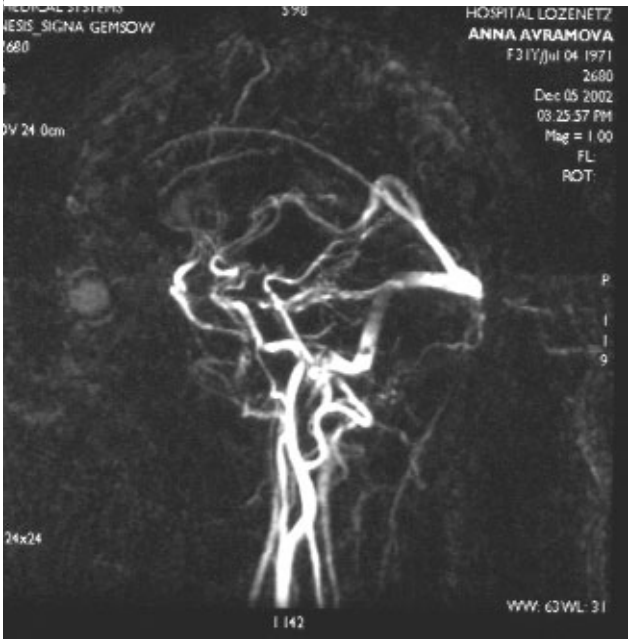
Анамнезата, клиничната симптоматика, ликворното изследване и ЕЕГ при нашата болна насочваха към възможна диагноза тромбоза на мозъчни вени или дурални синуси, но не бяха напълно доказателствени. Нейната клиника се оказа атипична и сравнително лека за визуализираната чрез ЯМР почти тотална ТССС. Първоначалната КТ беше разчетена като нормална, като относителен недостатък е подценяването на необходимостта от използване на контрастна материя. След получаване на резултата от ЯМР (виж кръговатата хиперинтензна лезия на всички срезове окципитално медианно), направената литературна справка и внимателната повторна оценка на КТ (фигура 1) се оказва, че и тук окципитално съществува точковидна кръговата хипердензна зона, формирана от прясната тромбозирала кръв в ССС. Това е директен белег за ТССС, който ние постфактум нарекохме "симптом на точката". Информационното подценяване на този белег при нашата болна не беше от съществено значение за нейното ранно антикоагулантно лечение и изход от заболяването, но при други болни с ТССС може да се окаже решаващо. В ДД отношение този симптом трябва да се разграничава от нормалния конфлуенс синуум и протуберанция окципиталис интерна. Това лесно може да бъде диференцирано чрез КТ измерване на плътността или чрез контрастиране на образа, когато при ТССС ще се получи описания по-горе симптом на празния триъгълник (фигура 4). В прегледаната литература не се среща специално наименование на този точковиден симптом при ТССС. Извършваните патоанатомични макроскопски верификации на ТССС (9,16) помагат за разпознаването на КТ патологични белези, аналогични на нашия случай.

В заключение обръщаме внимание да се наблюдават внимателно нативните КТ за наличие на горе описаните белези при подозрение за венозни или дурални мозъчни

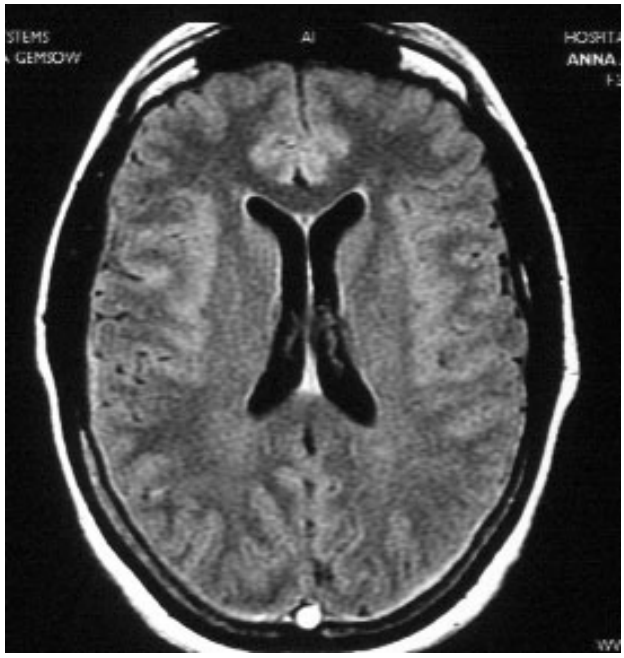
Фигура 1. КТ на главен мозък от 10-я ден при нашата болна с ТССС и хипердензна кръговата зона парасагитално парието-окципитално (симптом на хипердензната точка при нативно сканиране на тромбозата на синуса в задните му две/трети).



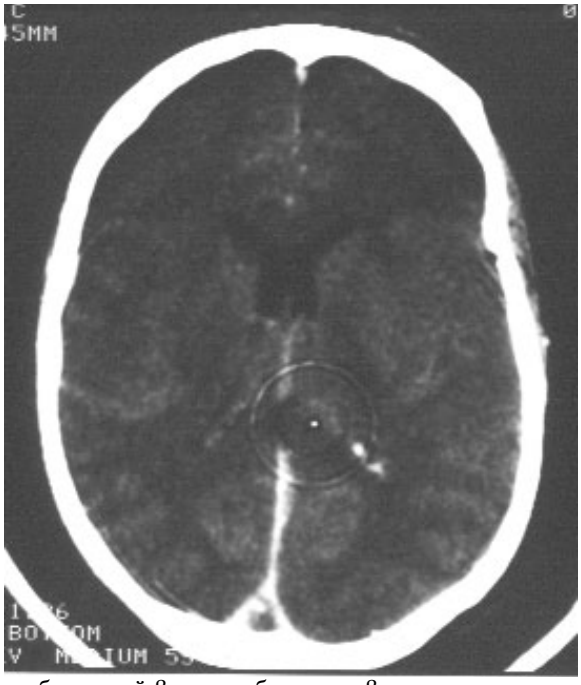
Фигура 2. ЯМР-ангиография - липса на сигнал от ССС и синус трансверзус в дясно.



Фигура 3. ЯМР картина, аналогична на фигура 1 - острата тромбоза на ССС е с хиперинтензен Т2 сигнал.



Фигура 4. Негативен делта симптом или симптом на празния триъгълник при друг болен с ТССС - след прилагане на контрастната материя се наблюдава дефект в контрастното изпълване на синуса, поради тромбозата.



тромбози - най-вече при бременни в трето тримесечие или жени в ранен пуерпериум. Те могат рано и лесно да ни насочат към диагностично уточнение с по-специфични методики и адекватно антикоагулантно лечение (21).

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаджиев Д. Патология на венозното мозъчно кръвообращение. В: Съдови заболявания на нервната система. (под ред. на Д. Хаджиев). Медицина и физкултура. София 1979. стр. 195-210.
2. Adams Jr, H.P., GJ del Zoppo, R von Kummer. Management of Stroke. A practical guide for prevention, evaluation and treatment of acute stroke. 2nd edition, Professional communications Inc., New York 2002, pp 110-113; 156-157.
3. Ay-Ming Wang, T.M. Simonson, W.T.C. Yuh. Cerebral venous and dural occlusive disease. In: Chi Shing Zee (ed). Neuroradiology. A study guide. McGrow-Hill, NY, 1996, pp 302-306.
4. Bounanno FS et al. Computed cranial tomographic findings in cerebral sinovenous occlusion. J Comput Assist. Tomogr. 2; 1987: 281-290.
5. Bousser M.-G. et al. Cerebral venous thrombosis: a review of 38 cases. Stroke. 1985; 16:199-213.
6. Easton J.D. Treatment of cerebral venous thrombosis. Cerebrovasc Dis.1993; 3: 329-332.
7. Fink J.N., D.L. Auley. Safety of anticoagulation for cerebral venous thrombosis associated with intracerebral hematoma. Neurology 2001; 57: 1138-1139.
8. Harris T.M, R.R. Smith, K.J. Koch. Gadolinium -DTPA enhanced MR imaging of septic dural sinus thrombosis. J Comput Assist. Tomogr. 1989; 13: 682-684.
9. Hickey W.F., et al. Primary cerebral venous thrombosis in patients with cancer - a rarely diagnosed paraneoplastic syndrome. Report of three cases and review of the literature. Am J Med 1982;73: 740-750.
10. Imai KW, Everhart Jr, F.R., Sanders Jr, J.M. Cerebral venous sinus thrombosis: report of a case and review of the literaure. Pediatrics 1982; 70:965-970.
11. Jean-Louis Mas, C. Lamy. Stroke in pregnancy and puerperium. J Neurol 1998; 245: 305-313.
12. Miller N.R. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmolopgy. 4th edition, vol.4, pp 2730-2750.
13. Ojeda V.J., Hilton J.M.N., Steawrt-Wynne E.G. Puerperal superior sunus sagitalis thrombosis. Med J Aust. 1982; 2:584-585.
14. Osborn A.G., Diagnostic Neuroradiology. St Louis, Mosby-Year Book,1994.
15. Rao K.C.V.G., Knipp H.C., Wagner E.J. Computed tomographic findings in cerebral sinus and venous thrombosis. Radiology, 1981; 140:391-398.
16. Rumbaugh C.L., Ay-Ming Wang, F.Y. Tsai. Cerebrovascular disease. Imaging and interventional treatment options. Isaku-Shoin Medical Publisher, Inc., New York, Tokyo 1995, pp 111; 172-173; 348-356.
17. Southwick F.S., Richardson E.P., Swartz N.M. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. Medicine. 1986; 65:82-106.
18. Toole J.F. Anatomy and diseases of the venous system. In: Cerebrovascular Disorders. 4th ed. New York, 1990. pp 503-518.
19. Walsh F.B. Ocular signs of thrombosis of the intracranial venous sinuses. Arch Ophthalmol. 1937; 17:46-65.
20. Zimmerman R.D. et al. 1992.
21. W Alvin McElveen. Cerebral Venous Thrombosis. Emedicine.com December 2002.

Адрес за кореспонденция:
Д-р М. Клисурски, главен асистент,
МБАЛ "Царица Йоанна", Клиника по неврология,
ул." Бяло море" № 8, София 1527
тел: (02) 9432-516/559/597; e-mail:
mklissurski@yahoo.com

Оригинални статии
СЛУЧАЙ НА ПРОГРЕСИРАЩА ДИСГРАФИЯ ПРИ АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

Ст.Сарафов, М.Райчева
Медицински Университет; МБАЛ "Александровска", Неврологична клиника

SUMMARY

A CASE OF PROGRESSIVE DYSGRAPHIA IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS
Retrospective study
St.Sarafov, M.Raycheva

Retrospective case (67 year old female) with sporadic amyotrophic lateral sclerosis without dementia and disease onset with bulbar and pseudobulbar palsy , developing progressive dysgraphia is discused. There were no manifest hands palsy and the patient abilities to take care for herself and to write were spared. In the beginning of the disease , abcenses of some letters with or without substitution with others (literal paragraphias) were demonstrated. Cognitive impairment showed greater worsening with the disease progression expressed exclusively by neologistic writening. The written language disorder (dysgraphia) is explained exclusively with a neurodegenerative process

Kew words: amyotrophic lateral sclerosis , bulbar and pseudobulbar palsy , cognitive impairment , language disturbance , progressive dysgraphia , neologisms

РЕЗЮМЕ

Разглежда се ретроспективно случай на жена със спорадична амиотрофична латерална склероза без данни за деменция , започнала с булбарна и псевдобулбарна парализа , при която се развива прогресираща дисграфия. Изразена парализа на ръцете не е съществувала , което е позволявало на болната да комуницира с писмената реч. В началото са налице пропуски на отделни букви с или без замяна с други. С развитието на заболяването литералните параграфии прогресират до неологизми. Езиковото нарушение се свързва изключително с невродегенеративния процес.

Ключови думи: амиотрофична латерална склероза , булбарна и псевдобулбарна парализа , когнитивен дефицит , езиково нарушение , прогресираща дисграфия , неологизми.

УВОД

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е дегенеративно заболяване на нервната система (НС), протичащо с централни и периферни парези, резултат от засягане на централния и периферния двигателен неврон. Общоприето е схващането, че не трябва да съществуват клинични белези от засягане на структури извън коромускулния път. При тяхното наличие заболяването се класифицира като ALS-variants или ALS-PLUS syndromes.

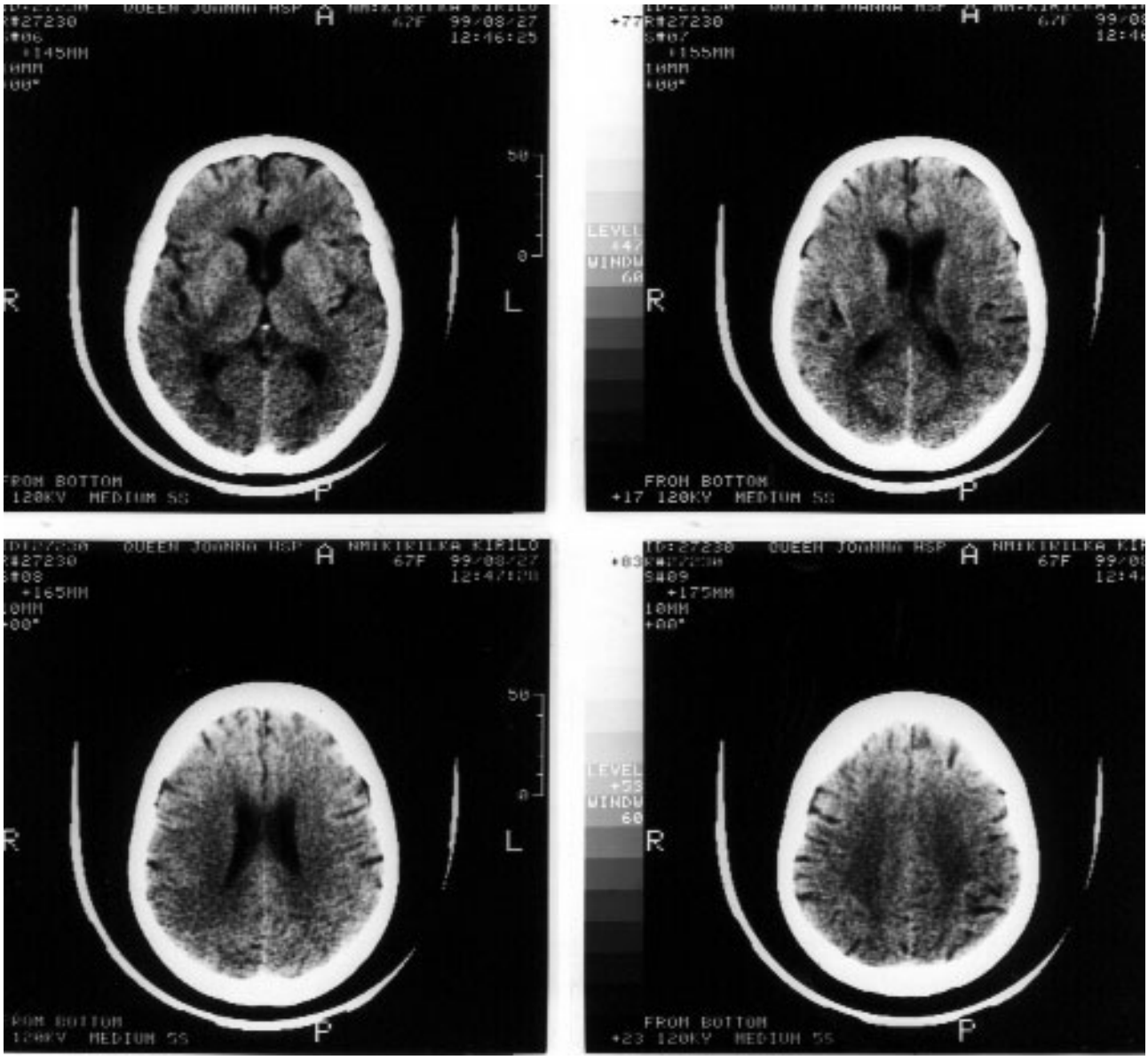
Традиционно се приема, че пациентите с АЛС нямат когнитивни нарушения. Допреди 5-6 години в литературата доминираше схващането, че не повече от 3-5% от тези болни развиват и когнитивен упадък по типа на фронто-темпоралната деменция (6,10). През последните години нараства броят на целенасочените изследвания върху невропсихологичния профил на тези болни, при които системно се откриват нарушения в екзекутивните и паметовите функции (1,2,5).

Все повече изследвания подкрепят идеята, че някои пациенти с АЛС, при които няма дементни прояви, развиват когнитивни дефицити в сферата на фронталните екзекутивни функции. Neary et al. изказват хипотезата, че при болните с АЛС вероятността да се развие фронто-темпорална деменция е различна - тези с булбарна парализа са по-уязвими от тези с кортикоспинални и кортикобулбарни симптоми (7). Предполага се, че съществува континиум между АЛС и фронто-темпоралната деменция (7,8). Подобни данни съобщават Strong et al. (9). Те установяват, че при АЛС болни с първоначална булбарна симптоматика, когнитивните нарушения са по-изразени и прогресират значително по-бързо. Независимо от невропсихологичните дисфункции в различни когнитивни сфери, проследените пациенти остават с относително съхранени езикови способности. Наред с тези когнитивни нарушения от по-висш порядък, какъвто е дисекзекутивния синдром, почти няма данни за наличие на класически висши когнитивни нарушения - афазии, агнозии, апраксии. Такива са описани при болни със спорадична АЛС и деменция, при които се установява наличието на афазия и апраксия (4).

Езиковите нарушения, за разлика от речевите и говорните, се наблюдават изключително рядко. Strong et al. установяват аномия в задача за конфронтационно назоваване при показване на рисунки, без видимо значимо нарушено повтаряне при съхранено разбиране (9). Abrachams et al. потвърждават често установявания нисък резултат при задачи за вербална флуентност (самостоятелно генериране на имена на животни), но детайлизираният когнитивен анализ показва, че тези нарушения при болни с АЛС за резултат от когнитивна дисфункция от по-висш порядък (3). Авторите предполагат, че основният дефицит е на супервизиращата система на активното внимание или т.н. централен екзекутивен компонент на работната памет. Надблюдаваните ниски постижения не се свързват с нарушени езикови способности.

СЛУЧАЙ. Жена, диагностицирана според клиничните и ЕМГ El Escorial и Airlie критерии като спорадична АЛС. Началото на заболяването е на 66 години и 10 месеца с говорни нарушения и дисфагия. Преживяемостта е 30 месеца. С развитието на болестта говорните нарушения прогресират до афония и анартрия в рамките на булбарна и псевдобулбарна парализа. Офталмологично са налице белези за хипертонична ангиопатия на ретината. КТ на главния мозък е интерпретиран като мултиинфарктна енцефалопатия. Наред с характерната неврологична симптоматика, постепенно се развиват и нарушения на езиковата способност отразени в писмената реч.

Фотография 1.
КТ на главен мозък на болната.



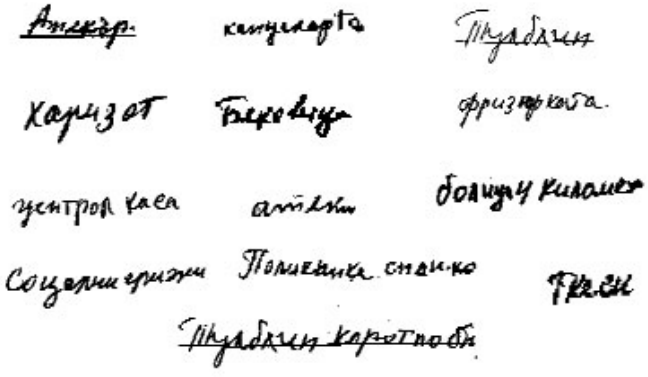
НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕН СТАТУС

Преценката е извършена ретроспективно след смъртта на болната и е базирана на интервюто от близките й и нейни писмени документи. Анализът е направен в посока търсене на маркери за прогресиращ когнитивен дефицит, поради наличието на патологични промени в писмената реч. Нарушенията в нея започнали да се проявяват 18 месеца след началото на първите симптоми. Подробното интервю от дъщерята и внучката, които са били ежедневно с нея, дава информация за съхранена памет, добра ориентация за актуални събития, интерес към текущите ангажименти на заобикалящите я. Достъпната ни за анализ информация не дава основание да се приеме развитие на фронто-темпорална деменция (съхранени паметови функции и поведение като цяло). Не се съобщава за промяна на личността, освен в афективната сфера - през последните години била с повишената емоционалност, изразяваща се в лесна плачливост. Това, най-вероятно, е израз на псевдобулбарния синдром независимо от неговата генеза. Пациентката е запазила относителна самостоятелност до последните си дни, поддържала е добра лична хигиена и самообслужване, ангажирала се е с домакинството, доколкото това е било по силите й. Осъществявала е комуникацията през последните 1,6 - 2 години преди смъртта си основно с невербални средства (жестове, мимики) и с писмена реч. В нея се откриват единствените маркери, даващи основание да се говори за когнитивно нарушение, демонстрирано с езиков дефицит в писмената реч. Според близките, за да осъществява комуникация, пациентката почти никога не е писала цялостни изречения, по - скоро е отбелязвала отделни ключови думи, носещи информация за това, което иска да съобщи. За това по-трудно може да се прецени, дали е имало нарушения в писмената реч на граматично ниво. Има отделни примери за нарушение в цялостната структура на изказването като"Ема ра - "Еми на работа ли е ?", но той не е достатъчен за по-задълбочен анализ. На лексикално равнище, ясно са документирани дисграфичните грешки. В началото (приложение 1) се откриват единични и по-дискретни литерални параграфии, изразени в пропуски, замени или добавяне на отделни букви в думите, не нарушаващи общото им разбиране. Например: "българко" вместо "българско", "атека" вм. "аптека", "Кижаво"

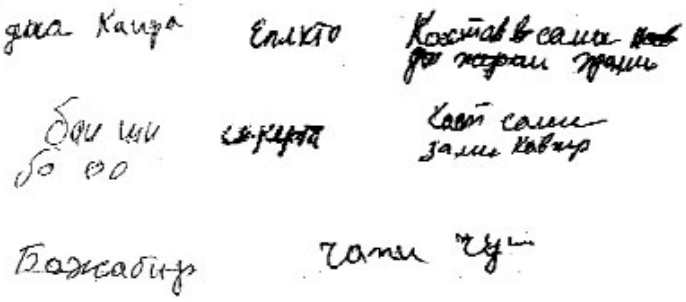
вм."Княжево", "Вилета" вм. "Виолета". Често пъти добавя "а" в края на думата, например: "дара" вм. "дар", пропуски на последната буква например: "Стефа" вм. "Стефан", "магази" вм. "магазин" , "палекиника" вм.поликлиника , "поликинка спешко" вм. "поликлиника спешно". Прави впечатление нейната критичност в началото, запазени са записките й, в които ясно личат поправките и не винаги успешните опити за такива на други места. Тези прояви на дисграфия прогресират до все по-изразено редуциране на думите, например: "жит дар" вм. "житен дар". В голяма част от думите селекцията и подреждането на фонемите са значително нарушени, но включва около 50-60% от звуковия състав на думата и последователността на фонемите, което прави комуникацията по-достъпна, макар и с много фонемни парафразии.

Преминаването на дизартрията в анартрия с прогресията на заболяването е принудило болната да използва изключително писмената реч за общуване. Трябва да се отбележи липсата на тежки паретични прояви в ръцете и относително съхранената възможност за манипулиране с пособия за писане. На този етап езиковите нарушения стават още по-демонстративни, подчертано груби, достига се до много трудно разбираеми или неразбираеми неологистични писмени изрази (приложение 2). Запазва се познанието само за първата буква от думата или числата, които са написани правилно, а цялостната структура на фонологично ниво е нарушена и думата е наразбираема. Написаното се състои почти изцяло от неологизми. Например: каира - краставици, вацати - вуйчо, диа - домати, марии.- маратонки. Постепенно се разгръща по-изразена картина на езиков дефицит със значителни нарушения в звуково-буквения строеж на думите. Следващите примери в това отношение са особено демонстративни, след като и нейните близки не са разбрали техния смисъл: "вари варици", "бои балири", "балибор", "гагр гад", "киай", "мот мати", "Асра МР", "Тариа Мача траза", "Кау", "Сави па маи", "Таа", "Бажабир", "Бажирт", "рани даини" и други. През последните месеци от живота на болната и този канал за вербална комуникация е тежко нарушен и неизползваем.

Приложение 1. Примери за начална промяна в писането на думите, но със запазване на техния смисъл (аптекар, канцелария, Толбухин, хоризонт, Берковица, фризьорка, централна каса, аптека, болница 4 километър, социални грижи, поликлиника спешно, такси, Толбухин курортно бюро).



Приложение 2. Примери за неологизми - тежко нарушена писмена реч с вид на стенографски знаци. Значението е известно за някой от тях: диа - домати, каира - краставици, чапи чуш - червени чушки, баиши - бисквити, бо-бо - бонбони, еплкто - електро, секерта - секеретарка, Бажабир - Божурище)



ОБСЪЖДАНЕ

Касае се за несъмнен случай на спорадична АЛС, при който се наблюдават невропсихологични дефицити с прогресиращ характер, манифестирани в писмената реч.

До два месеца преди настъпването на леталния изход движенията на горните крайници са ограничени и паретични. Парезата сама по себе си не може да обуслови изразените нарушения на писмената реч в съдържателно отношение. Тя най-вероятно е причина за лошото изписване и оформление на буквите и думите (орфографията), но няма връзка с подбора на самите букви. Изолираният когнитивен дефицит, който прогресира успоредно с развитието на основното страдание, при липса на клинични белези за дементни прояви с глобален характер, ни позволяват да свържем дисграфията изключително с невродегенеративния процес и на коромо равнище. Остава възможността и за евентуална съдова коморбидност на коромо ниво.

По-подробен анализ без прижизнено невропсихологично изследване би бил твърде спекулативен. От достъпната ни за анализ симптоматика може да се обобщи, че става въпрос за тежка прогресираща дисграфия. Ретроспективният анализ на грешките в писмената продукция позволява да се направят следните вероятни предположения за същността на дефицитите:

Нарушенията са изцяло езикови. В началото на появата им те засягат извличането на звуковата (фонологичната) структура и форма на думите, а не на тяхната семантика. Пациентката прави точна селекция на търсената дума, която обаче се реализира в дефектна писмена форма. Дълго време основните опори във фонологичната структура остават запазени (правилна първа буква, само отделни пропуски, разместванията и по-рядко съвсем неправилно подбрани фонеми, различни от съдържащите се гласни и съгласни в целевата дума). По този начин написаната дума остава разпознаваема, макар че фонемната селекция и подреждане са дефектни.

Задълбочаващият се дефицит може да бъде интерпретиран с прогресиращо нарушение на процесите за обратна връзка и контрол на изпълнението, описано в термините на нарушени екзекутивни функции (4) или кинестезична речева апраксия по А.Р.Лурия. Правят впечатление опитите за самокорекция в началото на появата на нарушенията. С напредване на болестта такива опити вече не се регистрират. Наблюдаваният разпад на самокоригиращите механизми само в една изолирана сфера (писмената продукция) може да бъде евентуално

обяснен с псевдобулбарната симптоматика и евентуално специфично засягане на кортико-булбарни аферентации, включени в речево-езиковата система. Тази възможна интерпретация е твърде спекулативна при липса на целенасочено невропсихологично изследване.
Остава открит въпросът за етиопатогенезата на наблюдаваната прогресираща дисграфия - специфична проява на дегенеративния процес или съпътстващо съдово заболяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клиничната картина на АЛС не трябва да се изключват съпътстващи когнитивни нарушения в различна степен на изразеност. Точната им честота и разпространение не може да се определи. Близостта на структурите, отговарящи за когнитивните нарушения, и ствола предполага по-голяма вероятност за тяхното развитие при начало на заболяването от него, отколкото от другите етажи на нервната система. Обективните затруднения при работа с тези болни са една от причините този тип нарушения да не се търсят и изследват активно и целенасочено. Последното е валидно за всички симптоми извън корово-мускулния път.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe K., H.Fujimura H., K.Toyooka, S.Sakoda, S.Yorifuji, T.Yanagihara. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. Sci., 148, 1997, 1: 95-100 [abstract]
2. Abrahams S., L.H.Goldstein, A.Al-Chalabi, A.Pickering, R.G.Morris, R.E.Passingham, D.J.Brooks, P.N.Leigh. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 62, 1997, 5: 464-472 [abstract]
3. Abrahams S., P.N.Leigh, A.Harvey, G.N.Vythelingum, D.Grise, L.H.Goldstein. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neuropsychologia, 38, 2000, 6: 734-747
4. Bondulle M. Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Handbook of Clinical Neurology (Eds.:Vinken P.J, Bruyn G.W). Amsterdam, Nort-Holland Publishing company, 1991: 296.
5. Massman P.J., J.Sims, N.Cooke, L.J.Haverkamp, V.Appel, S.H.Appel. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 61, 1996: 450-455.
6. Neary D., J.S.Snowden. Frontal lobe dementia & nosology , neuropsychology and neuropathology. Brain. Cogn., 31, 1996: 176-187 [abstract]
7. Neary D., J.S.Snowden, D.M.Mann. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). J.Neurol.Sci., 180, 2000, 1-2: 15-20 [abstract]
8. Portet F., C.Cadilhac, J.Touchon, W.Camu. Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord., 2, 2001, 1: 23-29 [abstract]
9. Strong M.J., G.M.Grace, J.B.Orange, H.A.Leeper, R.S.Menon, C.Aere. A prospective study of cognitive impairment in ALS. Neurology, 53, 1999, 8: 1665-1670 [abstract]
10 Wilson C.M., G.M.Grace, D.G.Munoz, B.P.He, M.J.Strong. Cognitive impairment in sporadic ALS: a pathologic continuum underlying a multisystem disorder. Neurology, 57, 2001, 4: 651-657 [abstract]

Адрес за кореспонденция:
Д-р Ст. Сарафов
1431 София, ул."Георги Софийски" №1, Медицински Университет; МБАЛ "Александровска",
Неврологична клиника,
тел.: (02) 51-87-63, (02) 9230209
e-mail: sty@delbg.com
e-mail: margiraycheva@yahoo.com

Оригинални статии

СЛУЧАЙ НА ВТОРИЧНА ХИПЕРКАЛИЕМИЧНА МИОПЛЕГИЯ

Ц. Цанкова, Я. Христов, М. Миланова , С. Велкова ,
Е. Възелов*, П.Стаменоа, М. Драгиев, М. Орозова
Катедра по неврология, МУ, МБАЛ "Ц. Йоанна" - София
*Катедра по нефрология, МУ, МБАЛ "Ц. Йоанна" - София

SUMMARY

A CASE STUDY OF SECONDARY HYPERKALAEMIC MYOPLEGIA

Ts. Tsankova, Y. Hristov, M. Milanova, S. Velkova, E. Vuzelov, P. Stamenova,M.Dragiev,M.Orozova

A case of hyperkalemic myoplegia is presented, observed with a 63-year- old patient, which developed together with kidney insufficiency. The biochemical investigation revealed hyperkalemia (8.48 mmol/l) and azothemia. The treatment with glucose solutions and diuretics resulted in the complete recovery of the patient. A provocative moment for disease is the treatment with ACE-inhibitors and K+containing diuretic.
Key words: hyperkalemia, myoplegia, kidney insufficiency, treatment.

РЕЗЮМЕ

Представя се случай на хиперкалиемична миоплегия, наблюдавана при 63-годишен пациент, развила се на фона на бъбречна недостатъчност. От биохимичните изследвания са констатирани хиперкалиемия (8,48 mmol/l) и азотемия. Проведеното лечение с глюкозни разтвори и диуретици е довело до пълно възстановяване на пациента. Провокиращ момент на заболяването е лечението с АСЕ-инхибитори и К+ съхраняващ диуретик.
Ключови думи: хиперкалиемия, миоплегия, бъбречна недостатъчност, лечение.

Известно е влиянието на екстрацелуларния калий върху невромускулната функция (2,3). Съотношението между интрацелуларния и екстрацелуларния калий е основния фактор, определящ мембранния потенциал във възбудимите тъкани. Тъй като концентрацията на извънклетъчния калий е много по-ниска, малки отклонения в нея предизвикват значими промени в това отношение.

В неврологичната практика се срещаме по-често със случаи на хипокалиемична миоплегия с различна генеза. През 1951 г. Franc Tyler, а по-късно и Gamstop и Mjones разграничават една форма на фамилна периодична парализа, при която пристъпите са придружени от увеличено серумно съдържание и уринна екскреция на калий (11). Фамилните периодични парализи са типични каналопатии (т. е. причинени от структурни и функционални нарушения на протеините на йонните канали) с автозомно-доминантен тип на унаследяване. Мутации в алфа-

субединиците на волтажзависимите натриеви канали на скелетните мускули са в основата на хиперкалиемичната периодична парализа (1,5,10,11). Мускулни парализи са наблюдавани и при симптоматична хиперкалиемия с различна етиология, например: селективни тубулни дефекти при колагенози, обструктивна уропатия и ОБН от друг характер, болестта на Adisson , хипоалдостеронизъм (1,3,4,6,7,8,9).

Основни патогенетични механизми за хиперкалиемията са нарушение в бъбречната секреция или в клетъчния транспорт. Роля на провокиращи фактори могат да изиграят активна мускулна дейност или продължително обездвижване, мускулни травми, гладуване, охлаждане, ексцесивен прием на калий, употреба на калий-съхраняващи диуретици, бета-блокери, АСЕ-инхибитори, нестероидни противовъзпалителни, дигиталисова интоксикация, хиперосмоларитет (Табл. 1).

Наблюдаваният от нас случай е пациент на 63-годишна възраст Ж. М. П., лекуван в Неврологична клиника на МБАЛ "Царица Йоанна" от 03.07.02 до 09.07.02 (И. З. №8302). Една седмица преди постъпването му в клиниката започнали оплаквания от слабост и изтръпване в краката, по-късно и в ръцете. Слабостта постепенно се увеличила до степен да не може да става от леглото и да ходи самостоятелно . По повод на соматични заболявания (ИБС - ритъмна форма, миокардиосклероза, артериална хипертония, ХОББ, простатна хипертрофия) през последните месеци е провеждал медикаментозно лечение, включително с АСЕ-инхибитор и спиронолактон. От направени амбулаторни изследвания през м. януари 2002 г. са отбелязани стойности на серумния калий от 4,8 до 5,4 mmol/l.

Обективното състояние на болния при постъпването му в клиниката показа: От соматичния статус - данни за хронична застойна сърдечна недостатъчност. От неврологичния статус - генерализирана мускулна слабост в крайниците, по-тежка проксимално за краката, и на флексорната шийна мускулатура; без патологични промени по отношение на черепномозъчните нерви, рефлексите (с изключение на ахилова арефлексия двустранно), сетивността (с изключение на субективни парестезии), тазовите резервоари и висшите корови функции.

От изследванията: изразена хиперкалиемия (8,48 mmol/l), лека азотемия (урея 16 mmol/l, креатинин 224 mmol/l), пикочна киселина 509 mmol/l, натрий 135 mmol/l. нормално общо изследване на урина, отрицателна качествена проба за порфирия; ЕКГ-удължени комплекси, островърха Т-вълна ; Ехо КГ-данни за дегенеративна митроаортална недостатъчност; рентгенови данни за белодробна хиперволемия и миопатично сърце; ехография на бъбреците - киста на десния бъбрек с размери 16 mm; ЕМГ - данни за лека полиневритна увреда, предимно за сетивните влакна на краката, без миотонични феномени. Болният беше консултиран от нефролог, който прие за вероятна латентна тубулопатия, довела до хиперкалиемия на фона на лечение със спиронолактон и АСЕ-инхибитор.

Проведено беше спешно лечение с вливане на глюкозни разтвори с инсулин, 1 amp. калциев глюконат 10% дневно и 1 amp. фурантрил през ден, като от предшестващата терапия бяха изключени престариумът и спиронолактонът. Нивото на серумния калий постепенно се понижи до 5,5 mmol/l (при урея 11,9 mmol/l и креатинин 218 mmol/l). Успоредно с понижаването на серумната концентрация на калия се подобриха сравнително бързо мускулната сила и активните движения на болния, до пълното им възстановяване. След изписването пациентът беше насочен за диспансеризация с редовно проследяване на бъбречната функция от специалист нефролог.

Описаният от нас случай беше преценен като вторична хиперкалиемична миоплегия предвид развитието на пристъпа в относително късна възраст при липса на фамилна обремененост и миотонични феномени, на фона на бъбречна недостатъчност. Провокиращ момент за развитието на тежка хиперкалиемия е провежданото лечение с АСЕ-инхибитор и калий-съхраняващ диуретик.

В заключение трябва да подчертаем, че при остро или подостро развитие на мускулна слабост клиницистът е длъжен да подозира и електролитен дисбаланс, особено когато няма обективни данни за пряко засягане на нервни структури. Спешното уточняване на характера на нарушението и адекватното поведение в повечето случаи гарантира бързо възстановяване на мускулната функция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорова О. Периодични парализи. В: Клинична неврология. Ред. С. Янчева, "Знание", ЕОД, София, 2000, 140-144.
2. Йорданов Б. Неврологични прояви при електролитен дисбаланс. В: Синтетична неврология. Ред. С. Божинов и Ив. Георгиев, Медицина и физкултура, София, 1981, 130-143.
3. Левински Н. Г. Течности и електролити. Хиперкалиемия. В: Основи на вътрешната медицина, том I,Парадокс , София, 1995, 389-406.
4. Стаменова П., Миланова М., Велчева И., Герасимов Б. Спешни състояния при невромускулни заболявания. В: Диагностика и поведение при спешните състояния в неврологията. Ред. Б. Герасимов, П. Стаменова, Университетско издателство "Св. Климент Охридски", София 1997, 313-333.
5. Barshi R. Z. Jon Chanels and Disorders of Excitation in Sceletal Muscle, Curr. Opin. Neurol. Neurosurg, 6, 1993, 40-47.
6. Cumberbabatch G. Z., Hampton T. J. Hupercalemic Paralysis - a Bizarre Presentation of Renal Failure, Y. Accid Emerg. Med., 16, 1999, 3, 230-232.
7. Dominguez O. J. Hypercalemia. Emerg. Med. Serv., 30, 2001, 1, 86-102.
8. Fenech F. F., Soler N. G. Hypercalemic Periodic Paralysis Starting at age 48. Br. Med. J., 25, 1968, 2, 472-473.
9. Khullar D, Wander G. S., Chhabra S. C. Hupercalemia Induced Muscle Paralysis in a Patient of Acute on Chronic Renal Failure. J. Assoc. Physicians India, 42, 1994, 3, 255.
10. Kurihara T. Hypercalemic Periodic Paralysis: Pathophysiology, Molecular Genetics, and Differential Diagnosis. No To Shinkej, 49, 1997, 12, 1059-1066.
11. Rowland Z. P. Hypercalemic Periodic Paralysis. In: Merritts Textbuk of Neurology. Ed. Z. P. Rowland. Williams/Wilkins, Baltimor - Tokyo, 1995, 783-785.

Адрес за кореспонденция:
София, МБАЛ "Ц. Йоанна",
"Бяло Море " №8
Доц. Ц. Цанкова, тел. 43-44-540.

Съобщения

10.12.2002

Уважаеми колеги,
От 25 до 27 септември 2003 г. в НДК, София ще се проведе

IX НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО НЕВРОЛОГИЯ

Организационният комитет на Конференцията е в състав :
Председател проф. д-р П.Стаменова, зам.председатели: проф. д-р П.Шотеков, проф. д-р И.Миланов, научен секретар: доц.д-р И.Велчева, финансов секретар : доц.д-р М.Даскалов, технически секретар г-жа П.Несторова.

ОСНОВНИ ТЕМИ НА КОНФЕРЕНЦИЯТА СА:
Заболявания на периферната нервна система
Актуални диагностични и терапевтични проблеми в неврологията
Таксата за правоучастие е 25 лева до 1 юни 2003 г. и 50 лева след 1 юни 2003 .
Резюметата в размер до 500 думи да се представят на електронен носител - на 3.5 "дискета или на CD. Текстовете да се изпращат във формат rtf (Rich Text Format), Windows98/word или по-висока версия, а избрания шрифт да бъде Times New Roman/12. Името на файла да съвпада с името на автора титуляр. Всяко резюме трябва да съдържа заглавие, автори, болница, отделение, информация за целта и обекта на проучването, методики, резултати.

СРОК ЗА ИЗПРАЩАНЕ НА РЕЗЮМЕТАТА: 1 ЮНИ 2003
Всички съобщения ще бъдат представени под формата на постери с 1м. ширина и 2 м.височина
Моля изпратете дискетата /диска с резюмето и една разпечатка на адрес :
Проф. П.Стаменова
София, 1527, ул."Бяло море " № 8
МБАЛ "Царица Иоанна"
Клиника по неврология, Тел. (+359 2) 9432 516

РЕГИСТРАЦИЯТА НА УЧАСТНИЦИТЕ ЗАПОЧВА НА
25.09.2003 ОТ 14.00 ЧАСА И НА 26.09.2003 ОТ 8.00 ЧАСА.
ОТКРИВАНЕ НА КОНФЕРЕНЦИЯТА - 26.09.2003 - 9.30 ЧАСА
Участниците в Конференцията ще бъдат настанени в хотел **** (45 лв единична , 62 лв. двойна стая) и хотел *** (33 лв. единична и 46 лв. двойна стая). Резервацията за хотел е гарантирана след получаване на депозит за нощувка на 25.09.03 или на 26.09.03 год. Третата нощувка на 27.09.03 е за сметка на Организационния комитет.
Таксата правоучастие включва : участие в научната програма и постерните сесии, достъп до индустриалната изложба, делегатски комплект, коктейл "Добре дошли" на 26 септември, гала вечеря на 27 септември, обяди, кафе паузи.
Таксата правоучастие и депозитът могат да бъдат заплатени лично или с пощенски запис на адрес на Company for International Meetings LTD
София, 1000, ул. "Христо Белчев " № 18
тел (+359 2) 9860806; 9808 961; факс - (+359 2) 9819919 , 9806074.
На същия адрес изпратете попълнен регистрационен формуляр.

ОТ ОРГАНИЗАЦИОННИЯ КОМИТЕТ

Съобщения

ОТ 22 ДО 26 ЮНИ 2003 в София , Национален дворец на културата ще се проведе

XII ЕВРОПЕЙСКА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧНА ХЕМОРЕОЛОГИЯ

а от 29 юни до 2 юли 2003 г. във Варна

ЕВРОПЕЙСКА ЛЯТНА ШКОЛА ПО БИОРЕОЛОГИЯ

Конференията е организирана от Европейското дружество по клинична хемореология.
Основни теми на Конференцията са: хеореологични нарушения при сърдечносъдови, мозъчносъдови и периферни съдови заболявания, хеореологични аспекти на миокардната и мозъчната исхемия, Доплерова сонография и хемореология, медикаментозно
повлияване на хемореологичните и хемостазните промени и др.
Официален език на XII Европейска конференция по клинична хемореология е английски език.
Таксата за участниците в Конференцията е 30 лева.
Резюметата в размер до 1 страница трябва да включват заглавие, автори, институт, увод, контингент, методи, резултати и заключение.
Срокът за изпращане на резюмета по електронна поща или на други нсители е 20 април 2003г., а за предварителна регистрация - 20 май 2003г.
За участниците в конференцията са ангажирани хотели **** и ***.

Доц. д-р И. Велчева
СБАЛпо неврология и
психиатрия „Св. Наум“ ул. „Л. Русев“ 1
София 1113 Тел. 870 90 31

ст.н.с. Н. Антонова Институт по механика и биомеханика към БАН
ул. „Акад. Г. Бончев“ бл. 4 София 1113 Тел. 971 13 99/ 262
E-mail: biorheo@primasoft.bg biorheo@imbm.bas.bg

http:// www.12ecch.primasoft.bg

Съобщения

ПЪРВА НЕВРООНКОЛОГИЧНА СРЕЩА, 8-10.11.2002г., гр.ВАРНА

От 8 до 10.11.2002г. в гр. Варна, комплекс "Златни пясъци", хотел "Империал", се проведе Първа международна невроонкологична среща, организирана от:

Българска асоциация Невроонкология (БАНО)
Българско дружество по неврология
Българско дружество по неврохирургия
Интернационална медицинска асоциация - България (ИМАБ)

със съдействието на:

Медицински университет - Варна
МБАЛ "Св. Марина" - Варна

Срещата бе под патронажа на г-н К. Йорданов, кмет на гр. Варна, и на доц. Б. Корновски, зам. кмет на гр. Варна

Цел на срещата бе обмяна на информация и мнения по най-важните и най-активно разработваните проблеми на невроонкологията и създаване условия за дискусия и обединяване около становище за мястото и ролята на невролога в невроонкологията.

Председател на Организационния комитет на I-вата невроонкологична среща бе доц. Н.Делева

Специална заслуга за нейното организиране и осъществяване с участието на водещите Европейски специалисти - невроонколози има проф. W. Grisold, Председател на Европейската група по невроонкология към Европейската федерация на неврологичните дружества /ЕФНД/

Научната програма включи доклади, посветени на въпросите за диагностика, хирургично, лъче- и медикаментозно лечение, както и палиативното лечение и грижи за болните с първични и метастатични мозъчни тумори и с други неврологични усложнения при ракови заболявания. Докладите бяха изнесени от водещи европейски и български специалисти, сред които: проф. Хилдебранд, проф. Гризолд, проф. Софиети, проф. Краузенек, д-р Оберндорфер, проф. Бусарски, проф. Цветанова, доц. Чернинкова, доц. Каменова, доц. Минчев, доц. Делева, д-р Лазарова.

В научната среща взеха участие над 50 невролози, неврохирурзи и онколози. Ръководството на Българското Дружество по неврология беше представено от неговите секретари : доц. И.Велчева , доц. М.Даскалов

Мини- симпозиум бе посветен на мозъчните тумори и множествена склероза . Проведена бе заключителна предконсенсусна дискусия на тема "Място на невролога в невроонкологията", в която проф. Гаврилюк от Кишинев представи настоящото състояние и организацията но невроонкологичната дейност в Молдова.

Прието бе Предконсенсусно становище като основа за последващи дискусии и инициране на дейности, целящи конкретизация на консенсусно определени препоръки и етапи на действие в многопрофилната и многоетапна невроонкологична помощ в процеса на реформа на здравната система на България.

Финансова и организационна подкрепа за срещата оказаха като генерален спонсор фирмите Genesis Pharma и Biogen с личната заслуга на г-н Темис Мустакас. Лекция в рамките на мини-симпозиума изнесе и проф. Питър Позел от фирма Biogen.

10.12.2002 Доц. Н. Делева
Председател на Организационния комитет



НЕПОВТОРИМА ДРУЖЕСТВЕНА АКТИВИСТИКА

На 09.януари 2003 г. се навършват 3 години от кончината на д-р Пенка Георгиева Молдованска, доктор по медицина, родена в Пловдив на 17 януари 1925 г. Тя бе между първите асистенти на изтъкнатия наш обществени, философ, педагог и лекар-невропсихиатър проф. д-р Кирил Чолаков, основоположник и пръв ръководител на някогашната обща Катедра по невропсихиатрия.

Отдала силите си за утвърждаване авторитета на Пловдивската неврологична и психиатрична школа, д-р П.Молдованска започна дружествената си дейност като секретар на учредителното събрание на общото научно дружество на невролозите, психиатрите и неврохирурзите, основано на 10 юни 1952 г. Активен член, предимно секретар, е на неговото ръководство над 20 години. След разделянето му по специалности в края на 1977 г. е секретар на самостоятелното дружество на психиатрите непрекъснато до пенсионирането й през 1985 г.Общо на дружествената дейност посвещава почти 3 десетилетия от живота си. През тези десетилетия тя бе душа, двигател и неуморим организатор на повечето значими дружествени изяви.

Научното дружество беше истинска школа за обучение и квалификация на невролозите, психиатрите и неврохирурзите от гр. Пловдив и съседните окръзи на Южна България, мнозинството от тях без призната специалност в ранните им професионални години. На практика то се превърна в една извън катедрената обществена форма на дейност в областта на трите сродни специалности, оказала общопризнато положително въздействие върху тяхното развитие. Наред с това общото научно дружество съхрани духа и традициите на невропсихиатричния период на общата катедра повече от две десетилетия след нейното разделяне. Навършило 25 години от основаването си, то отчете почти 300 научни заседания и над 500 изнесени доклада, между които 39 на изтъкнати чуждестранни специалисти.

Оставила незаличими следи в дружествената дейност, творческата активност на д-р П.Молдованска бе оценена много високо на 22 ноември 2002 г. при тържественото честване в града на тепетата на 56-годишната на пловдивската Катедра по неврология и 50-годишната на Научното дружество. Нейната неповторимост и всеотдайност, лична активност е ярък пример за подражание на бъдните поколение невропсихиатри през следващите години и векове.

Проф. Д-р В.Митков, дмн

Тук ке има паусче-реклама

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИЯТА

7. 2. 2003г. НДК СОФИЯ

ЕПИЛЕПСИЯ

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Епилепсията е хронично мозъчно разстройство с различни етиологии, характеризиращо се с повтарящи се пристъпи, дължащи се на ексцесивни разряди на мозъчните неврони. **Епилептичните пристъпи** са епизоди от внезапно настъпващо количествено и/или качествено разстройство на съзнанието, на сензорната, двигателната и вегетативната функция. Епилепсията се диагностицира като хронично неврологично заболяване при наличие най-малко на **два спонтанни епилептични припадъка**. **Единствен епилептичен припадък** може да насочва за диагноза епилепсия при данни за кортикална увреда (абнормен неврологичен статус, интелектуален дефицит или патология в невроизобразяващото изследване) или епилептиформна абнормност в ЕЕГ. Припадъците, възникващи при остри разстройства на мозъчните структури или метаболизъм (хипогликемия, синкоп, лекарства) и фебрилните конвулсии не са епилепсия.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Болестността от епилепсия (относителният дял на болните с активна епилепсия, с един или повече епилептични пристъпа през последните 5 г.) е около 1%. У нас болните с епилепсия са около 70 000. Заболеваемостта от епилепсия (новооткритите случаи за една година) е 20-70/100 000, като е най-висока в детската (120-240/100 000) и в старческата възраст (140-150/100 000 след 70 г.). При около 50% до 60% от болните епилепсията започва преди 16 годишна възраст. Не всички пациенти се регистрират и лекуват системно. Фебрилни конвулсии получават 2-5% от децата до 5 г. възраст.

ЕТИОЛОГИЯ

Епилепсията е **идиопатична**, когато причината е неустановена, криптогенна, когато се подозират определени фактори и **симптоматична**, когато припадъците възникват след явна причина - предшестващи черепномозъчни травми, съдови или възпалителни заболявания на ЦНС, тумори, пре- и перинатална патология, дегенеративни заболявания на ЦНС, при генетични фактори и др. Идиопатичните и криптогенни случаи са около 60%, а симптоматичните- около 40%.

ПАТОГЕНЕЗА

При епилепсията е нарушен баланса между възбудните и подтискащи процеси в невронни популации с нарушени функции. Епилептичните припадъци настъпват поради свръхмерна и синхронна невронална активност, която се разпространява, обхваща различни участъци от мозъчната кора или подлежащите и структури и определя характеристиката на пристъпите.

КЛИНИКА

Основните типове епилепсии, синдроми и типове пристъпи са класифицирани от International League Against Epilepsy:

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИПАДЪЦИ И ЕПИЛЕПСИИТЕ

СПОРЕД ТИПА НА ПРИСТЪПИТЕ

(*Epilepsia* 1981; 22:489-501)

I. ПАРЦИАЛНИ ПРИСТЪПИ: прости, комплексни с вторична генерализация

II ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ ПРИСТЪПИ (КОНВУЛСИВНИ И НЕКОНВУЛСИВНИ)

1. АБСАНСИ: типични, атипични

2. МИОКЛОНИЧНИ

3. КЛОНИЧНИ

4. ТОНИЧНИ

5. ТОНИЧНО-КЛОНИЧНИ (ГТКП)

6. АТОНИЧНИ

III НЕКЛАСИФИЦИРУЕМИ ЕПИЛЕПТИЧНИ ПИРСТЪПИ

СПОРЕД ЕТИОЛОГИЯТА:

СИМПТОМАТИЧНА, ИДИОПАТИЧНА И КРИПТОГЕННА

СПОРЕД ТИПА НА ЕПИЛЕПСИЯТА И СИНДРОМИТЕ

(Epilepsia 1989; 30: 389-399)

А/ ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ и синдроми (локализационно свързани)

ИДИОПАТИЧНИ

- бенигнена детска епилепсия с центротемпорални спайкове (Роландова)
- бенигнена детска епилепсия с окципитални пароксизми
- епилепсия при четене

СИМПТОМАТИЧНИ

Темпоралнодялова, фронталнодялова, париеталнодялова, окципиталнодялова ПАРИЦИАЛНИ ЕПИЛЕПТИЧНИ СИНДРОМИ:

- Epilepsia partialis continua, енцефалит на Rasmussen
- Синдром на Sturge-Weber

Б/ ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ ЕПИЛЕПСИИ И СИНДРОМИ

ИДИОПАТИЧНИ

- бенигнени неонатални конвулсии (и фамилни)
- бенигнена миоклонус епилепсия при кърмачета
- детска абсансна епилепсия (пикнолепсия)
- ювенилна абсансна епилепсия
- ювенилна миоклонична епилепсия
- епилепсия с grand mal (генерализирани тонично клонични припадъци)

КРИПТОГЕННИИИ ИЛИ СИМПТОМАТИЧНИ

- синдром на West
- синдром на Lennox-Gastaut
- миоклонично-астатична епилепсия
- епилепсия с миоклонични абсанси

СИМПТОМАТИЧНИ

- с неспецефична етиология
- спецефични синдроми

В/ ЕПИЛЕПСИИ И СИНДРОМИ, НЕОПРЕДЕЛЕНО ДАЛИ СА ФОКАЛНИ ИЛИ ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ

- с наличие на генерализирани и фокални пристъпи: неонатални гърчове, някои миоклонични епилепсии при кърмачета, епилепсия с продължителни острие-бавна вълна по време на бавновълнов сън, синдром на Landau-Kleffner
- епилепсии без сигурни данни за фокалност или генерализация

Г/ СПЕЦИАЛНИ СИНДРОМИ

- Ситуационно свързани (условия с припадъци, които не изискват диагноза епилепсия)
- фебрилни конвулсии
- припадъци при дизметаболитни състояния, интоксикации

изолирани припадъци, изолиран епилептичен статус.

Д. ЕПИЛЕПТИЧЕН СТАТУС - конвулсивен и неконвулсивен

Епилептични пристъпи- характеризират се според ЕЕГ и клиничната характеристика като:

Парциални пристъпи

- ЕЕГ с фокална находка (често) и симптоми, чрез които се локализира епилептичния фокус
- *Прости парциални пристъпи:* кратки, без увреда на съзнанието, могат да прогресират в комплексни парциални или вторично генерализирани
- *Комплексни парциалнипристъпи:* със или без увредено съзнание, могат да прогресират във вторично генерализирани

Генерализизирани пристъпи

- ЕЕГ с генерализирана пароксизмална активност с двустранно синхронно начало
- Липсва фокална клиника в началото (само миоклониите могат да бъдат асиметрични)
- Биват различни типове (виж класификацията на пристъпите)- ГТКП, тонични, атонични, миоклонични, клонични, абсанси

Основни епилепсии и синдроми. Характеризират се според типа на епилептичните пристъпи, възрастовото начало, развитието, неврологичен статус, предизвикващи фактори, етиология, тежест, фамолнст, взаимовръзка със съня, ЕЕГ и прогноза като:

Генерализирани, идиопатични (генетични)

Детска абсансна епилепсия

- Генетична предиспозиция (мултифакторна);
- Начало между 3 и 10 г. на типични абсанси, най-често миоклонии на клепачите, многократни дневно. Над 50% през юношеството получават и ГТКП. Факторите, увеличаващи вероятността за ГТКП са когнитивен дефицит, наличие на полиспайк-бавна вълна в ЕЕГ, късно начало на абсансите, фотосензитивност и терапевтична резистентност на абсансите;
- Нормален неврологичен статус;
- ЕЕГ- иктално генерализирани двустранно синхронни пароксизми от симетрични комплекси острие-бавна вълна с честота от 2 до 4 Hz; Нормална основна активност;
- Често активиране при фотостимулация и хипервентилация;
- Най-често - контролиране при лечение с Valproate, Ethosuximide;
- Добра прогноза, изчезват около 20 г.

Ювенилна абсансна епилепсия

- Генетична предиспозиция;
- Начало около пубертета, юношеска възраст;

По-редки пристъпи в сравнение с детската абсансна епилепсия;

- Около 80% получават и ГТКП или ГТКП предшестват появата на абсансите;
- ЕЕГ- генерализирани острия- бавна вълна комплекси;
- Добър контрол с лечение.

Ювенилна миоклонична епилепсия- най-честата първично-генерализирана епилепсия (заболеваемост1-3/1000).

- Фамилност при около 40%; Автозомно-рецесивно, автозомно доминантно предаване;
- Начало между 8 и 18 г., най-често около 15 г.;
- Миоклонични пристъпи, ГТКП, клонични, абсанси, най-често рано сутрин, след сън или нощем; Епилептичен абсансен статус;
- Провокиращи фактори- сънна депривация, фоточувствителност, алкохол;
- ЕЕГ: генерализирани пароксизми острие-бавна вълна и полиспайк-бавна вълна 4-6 Hz; при нормална основна активност, а 50%- и фокална абнормност или асиметрия;
- Добър терапевтичен контрол- в 80% от Valproate (Carbamazepine купира ГТКП, но влошава миоклоничните пристъпи); Подходящи АЕМ са Topiramate, Lamotrigine; При спиране на лечението при 90%-рецидив на пристъпите;

Генерализирани симптоматични

Синдром на West

● Начало- през първата година, най-често 3-5 месеца; Честота 2-4/100000; Етиология- криптогенен около 40%; Симптоматичен при около 60% (дегенеративни, дизметаболитни разстройства, кортикални дизгенезии, туберозна склероза, хипоксично-исхемична енцефалопати, мозъчни кръвоизливи, инфекции, травми и т.н.);

● Чест интелектуален и неврологичен дефицит;

Епилептичните пристъпи са най-често флексионни, засягащи главата вратната и телесна мускулатура;

● ЕЕГ-хипсаритмия, дезорганизирана, с двустранни асинхронни високоволтажни бавни вълни, мултифокални епилептични разряди главно в задните мозъчни области, волтажна депресия по време на сън;

● Лечение- АСТН, Vigabatrine;

● Неблагоприятна прогноза- чест интелектуален дефицит, преминават в синдром на Lennox-Gastaut или друг тип епилепсия;

Синдром на Lennox-Gastaut

● Начало- 1-8 г. Различни причини, около 25%- криптогенен; развива се при деца със синдром на West или друга епилептична енцефалопатия;

● Интелектуален дефицит;

● Полиморфен епилептичен синдром, най-често атонични, тонични пристъпи, миоклонични, атипични абсанси, ГТКП, вторично-генерализирани; Чести атипични абсансни епилептични статуси;

● Труден терапевтичен контрол, неблагоприятна прогноза;

● ЕЕГ: абнормна основна активност, чести бавни острия и бавни вълни (1,0-2,5 Hz); 10-Hz бързи ритми по време на сън;

Бенигнени неонатални конвулсии

● Някои случаи са фамилни, с автозомно-доминантно предаване;

● Начало-2-3 ден след раждането;

● Парциален, генерализиран епилептичен синдром-кратки пристъпи;

● Нормален неврологичен статус;

● ЕЕГ-неспецефична;

● Добра прогноза;

Прогресивна миоклонична епилепсия

● Различна етиология, често вродени дизметаболитни състояния;

● Миоклонии, епилептични пристъпи;

● Прогресивен неврологичен дефицит;

● Неблагоприятна прогноза;

<u>Локализационно свързани</u>

Бенигнена Роландова(бенигнена парциална епилепсия с центротемпорални спайкове)

● Начало 3-15 г; Честота- 10-11/100000;

● Парциални пристъпи със "Силвиева"локализация-лице, орофаринкс, ръка- спиране на говора, клонични потрепвания, парестезии, повишено слюноотделяне, вторично-генерализирани тонично клонични припадъци (ВГТКП);

● Нормален неврологичен статус и интелект;

● ЕЕГ- едностранни или двустранни фокални центро-темпорални спайкове, влошаващи се по време на сън;

● Добър терапевтичен контрол и прогноза;

Бенигнена окципитална- Начало- 1-14 г; Нормален неврологичен статус и интелект; Адверзивни, окуло-клонични, хемиклонични, ГТКП, комплексни-парциални. Разграничени са два отделни възрастово обусловени синдрома:

● "Детска епилепсия с окципитални пароксизми и ранно начало" на *Panayiotopulos*, започваща около 5 г., с нощни тонични пристъпи с адверзивно начало, повръщане и добра прогноза;

● Бенигнена детска епилепсия с окципитални пароксизми и късно начало на *Gastaut* с изява след 8 г., с пристъпи в будно състояние- зрителни симптоми, адверзивни и последващи хемиклонични, комплексни парциални пристъпи и ГТКП.

Други бенигнени парциални в детската възраст

С фронтални спайкове, комплексна парциална епилепсия.

Фронталнодялова епилепсия

● *Прости*, комплексни парциални и ВГТКП, главно по време на сън;

● *Комплексната парциални* пристъпи са от фронтално-дялов произход- по-кратки, с внезапно начало и край в сравнение с темпорално дяловите; *Вторичната генерализация* е по-често в сравнение с темпоралните комплексни парциални пристъпи. *Аурата* е неспецефична; вокализация, спиране на речта;

● Чести стереотипни движения с ръце или с крака, сексуални автоматизми; Адверзия на главата и погледа;

● *Джаксънов марш*- клонична активност в една част на тялото с последваща иредиация.

● Чести постиктални Тодови парези.

Темпоралнодялова епилепсия

● Начало в детска възраст; Анамнеза за фебрилни конвулсии; Диагностицира се мезиотемпорална склероза при MRI;

● Прости и комплексни парциални пристъпи с или без вторична генерализация, по-редки , отколкото фронтално-дяловите; Аура с епигастрални усещания, автономна дисфункция, психични симптоми (при амигдаларна възбуда), психосензорен характер (Deja vu, jamais vu), ункусни кризи, зрителни феномени; *Двигателни автоматизми*-орофациални, вокализации; *При въвличане на неокортикалния темпорален лоб*- афазия, повръщане, слухови симптоми;

● *Терапевтична резистентност*, при данни за мезиотемпорална склероза- оперативно лечение.

Париеталнодялова епилепсия

● Прости парциални сетивни или моторни пристъпи (лице, ръка) със или без вторична генерализация; Афатични нарушения (доминантна хемисфера); Възможни ротаторни феномени.

Окципиталнодялова епилепсия

● Прости парциални пристъпи със зрителни симптоми (елементарни възбудни, рядко халюцинации, иктална слепота), с или без вторична генерализация;

● Контралатерална адверзия на погледа и нистагъм.

Енцефалит на Rasmussen

● Начало- 14 мес-14 г. - *терапевтично резистентни фокални пристъпи с прогресиращ едностранен моторен дефицит, epilepsia partialis continua*;

● Прогресиращ интелектуален дефицит;

● КТ и MRI- прогресираща мозъчна хемиатрофия;
● ЕЕГ- полиморфна делта активност, изчезване на нормалната основна активност, чести спайкови разряди, които са предоминиращо едностранни и могат да бъдат периодични;
● Хистопатология- глиални нодули, периваскуларни лимфоидни инфилтрати;
● Етиология и патогенеза- неясни: възможна автоимунна патогенеза (наличие на антитела към глутаматна рецепторна субединица GluR3 при някои пациенти); Възможна вирусна етиология (наличие на вирусна ДНК при някои пациенти-CMV, Ebstein-Barr и HSV);
● Лечение с плазмафереза и интравенозни IG- временен успех; Хирургично лечение- възможна стабилизация.
Рефлексни епилепсии- провокирани от ментални или външни стимули; Пристъпите са парциални, ГТКП, миоклонични; Класифицират се според тригерните фактори (при четене, при музика, фотогенна и т.н.); Чести са фотогенно-провокираните пристъпи.

Неопределени и ситуационно-свързани
Тежка миоклонична епилепсия- начало преди 12 мес. обикновено с фебрилна провокация; Генерализирани или едностранни клонични пристъпи; миоклонични пристъпи между 12 и 36 мес.Неясна етиология; ЕЕГ- генерализирани остриe-бавна вълна, полиспайк-бавна вълна, фоточувствителност. Терапевтична резистентност, неблагоприятна прогноза.

Синдром на Landau-Kleffner- придобита епилептична афазия в детска възраст. Афазия- сензорна, моторна, съчетана при 75% с епилептични пристъпи, нервно-психични и поведенчески отклонения. ЕЕГ-пароксизмална активност в темпоралните или париетo-окципитални области, активиращи се по време на сън.

ЕпилептиЧен статус (ЕС) - "…епилептичен пристъп, който е достатъчно продължителен или повтарящ се през достатъчно кратки интервали, за да предизвика непроменящо се и продължаващо епилептично състояние"*(H.Gastaut,1973). За ЕС се приема продължаващ над 30 мин. за единствен пристъп или серия от пристъпи между които съзнанието не се възстановява.* Конвулсивният ЕС е застрашаващо живота състояние, а при неконвулсивния се развиват остатъчни когнитивни нарушения. ЕС е най-чест до 5-годишна възраст и след 65 години. В 1/3 от случаите възниква при епилепсия (грешки в лечението, внезапно преустановяване на лечението, интеркурентни заболявания и т.н.), в 1/3 е остър симптоматичен (в хода на мозъчен инсулт, аноксия, черепно-мозъчна травма, инфекция на ЦНС, метаболитни нарушения, алкохолна абстиненция, тумор, медикаментозна интоксикация), а в 1/3 причините остават неизяснени. При продължаващ над 30 мин. конвулсивен ЕС настъпват увреди на ЦНС (вазодилатация, нарушена кръвно-мозъчна бариера, увеличено вътречерепно налягане, мозъчен оток, невронална смърт). При продължаващ над 60 мин. ЕС смъртността е 32%.

"Терапевтично резистентните епилепсии" се дефинират чрез:
1. Количествена оценка на пристъпната честота и тежест (увредено съзнание, контузии, пролонгирана постиктална дисфункция) 2. Неефективност от лечението с
2. АЕМ, адекватните за типа пристъпи. Най-общо *за терапевтично резистентни се приемат пациентите, чиито припадъци са твърде чести или твърде тежки и предизвикват значителни негативни ефекти върху качеството на живот, независимо от лечението с най-малко два подходящи за типа пристъпи антиепилептични медикаменти в адекватни дози, за период от време, позволяващ оценка на ефикасността.* Терапевтично резистентна епилепсия се приема при наличието на няколко припадъка за 6 месеца при адекватно лечение, "когато припадъците не се контролират от общопрактикуващите лекари и невролози в първичната помощ"(консенсус на National Institute of Health).

ДИАГНОСТИКА НА ЕПИЛЕПСИЯТА

Диагнозата "ЕПИЛЕПСИЯ" се поставя при наличие най-малко на два непровокирани епилептични пристъпа. Диагностицирането на епилепсията се извършва в 4 последователни етапа:
1. **Характеризиране на пристъпа**- диференциална диагноза между епилептични или неепилептични:
● Диференциране от **неепилептични пароксизмални състояния** като: *синкопи, мигрена, преходни исхемични състояния, двигателни разстройства, нарушения на съня, панически атаки* и др.
● Разграничаване от **неепилептичните *(псевдоепилептични припадъци и синкопи с аноксичен припадък)***
● Разграничаване от **припадъците** в хода на *метаболитни нарушения, травми, инсулти, интоксикация с медикаменти, внезапно преустановяване на лечение, алкохол и алкохолна абстиненция и др., както и фебрилни гърчове в детска възраст.*
2. **Определяне на вида на епилептичния пристъп** (според Международната класификация на епилептичните пристъпи) с оценка и на ЕЕГ характеристиката (ЕЕГ, видео-ЕЕГ)
3. **Класифициране на епилептичния синдром** (според Международната класификация на синдромите)
4. Изясняване на **етиологията на заболяването** (симптоматична, криптогенна, идиопатична) с приложението на невроизобразяващи техники, лабораторни, метаболитни, генетични и др.изследвания.

За диагностициране на епилепсията и периодично контролиране на лечението на епилептично болните **ОСНОВНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ** са **ЕЕГ**, **невроизобразяващи изследвания контролиране на серумни нива.**

НЕОБХОДИМИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ВСИЧКИ ЕПИЛЕПСИИ:

● **Неврологично изследване-** периодично.
● **ЕЕГ и периодичен ЕЕГ контрол** в зависимост от терапевтичния ефект. При терапевтично овладени пристъпи- през 6 месеца.
Диференциална диагноза на епилептичните припадъци според Международната класификация на епилептичните припадъци на ILAE по клинични и ЕЕГ признаци

ЕПИЛЕПСИЯ-припадъци	ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФИЯ-икталнa	ЕЕГ интерикталнa
I. Парциални припадъци **Прости парциални- без загуба на съзнание**	Локални контралатерални разряди с начало от определена област, не винаги се регистрира от скалпа	Локализиран контралатерален разряд
Комплексни парциални припадъци – с нарушение на съзнанието	Едностранни или по-често двустранни разряди, дифузни или фокални, темпорално или фронто-темпорално	Едностранен или двустранен, по-често асинхронен фокус, обикновено Т или F
Парциални припадъци с вторична генерализация	Гореописаните разряди бързо вторично генерализират	
II. Генерализирани припадъци **Абсанси-съзнанието е нарушено**	Правилни и симетрични 3 Hz, но също и между 2 и 4 Hz спайк-вълна комплекси понякога полиспайк-вълна комплекси, двустранно синхронни, появяващи се на фона на нормална ЕЕГ.	Основната активност е обикновено в нормални граници, но често се наблюдат описаните пароксизмални прояви от спайк-вълна комплекси 3/сек, правилни и симетрични.
Атипични абсанси Могат да се придружават от промени в мускулния тонус	Полифреквентни, асиметрични спайк-бавна комплекси, бърза активност или друг тип пароксизмална активност, появяващи се на фона на абнорм-на за възрастта ЕЕГ. Промените са двустранни, но често нерегулярни и несиметрични.	Промени в основната активност, неправилни и несиметрични острие-бавна вълна комплекси
Миоклонични припадъци	Полиспайк-вълна комплекси, понякога спайк-вълна комплекси	Същата като икталната активност
Тонични припадъци	Нисковолтажна бърза активност, или 9-10/сек ритъм или с намаляване на честотата и увеличаване на амплитудата	Ритмични разряди от остри и бавни вълни, понякога асиметрични, често абнормна основна активност
Клонични припадъци	Бърза активност /10 цикъла в сек или повече/ и бавни вълни, рядко спайк-вълна комплекси	Спайк-вълна или полиспайк-вълна разряди
Тонично-клонични припадъци	Ритъм от 10 или повече/сек с намаляваща се честота и нарастваща амплитуда по време на тоничната фаза, с прекъсвания от бавни вълни по време на клоничната фаза	Полиспайк вълна или спайк вълна или остра-бавна комплекси
Атонични припадъци	Полиспайк-вълна или нисковолтажно трасе от бърза активност	Полиспайк-бавна комплекси

● Липсата на патология в ЕЕГ не изключва диагнозата епилепсия.

● Липсата на разряди в ЕЕГ в хода на провежданото противоепилептично лечение означава, че вероятно лечението е ефективно.

● Само въз основа на пароксизмалната активност в ЕЕГ без съответна клиника не може да се постави диагнозата на епилепсия.

● **НЕВРОИЗОБРАЗЯВАЩИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:** Показани **при всички пациенти с епилепсия. <u>На спешни невроизобразяващи изследвания</u>** подлежат:

1. Пациенти, *получили **за първи път** епилептични* припадъци, с нововъзникнал огнищен неврологичен дефицит; увреда на съзнанието (с или без данни за интоксикация); температура; травма на главата; персистиращо главоболие; анамнеза за неоплазма; анамнеза за прием на антикоагуланти; позитивност за HIV; наличие на парциални пристъпи при пациенти над 40 г.

2. *Пациенти с **известна епилепсия*** при: съмнение на мозъчно-структурни лезии на базата на прогресиращ неврологичен дефицит; увреда на съзнанието (със или без интоксикация); температура; черепно-мозъчна травма; персистиращо главоболие; анамнеза за неоплазма; прием на антикоагуланти; промяна в типа на припадъците; прогресиращ интелектуален дефицит.

● **Магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък**- по информативна от КТ и средство на избор при пациенти с епилепсия поради възможност за визуализиране на малки по обем лезии, кортикални дисплазии и дефекти в невроналната миграция, хипокампална глиоза, неоплазми.

● **Компютърна томография (КТ) на главен мозък;** КТ с контраст- за диференциране на артерио-венозна малформация, мозъчен тумор; Повторни КТ изследвания - при прогресиращи промени в неврологичния статус, терапевтична резистентност.

● **Трансфонтанеална ехография** - в кърмаческа възраст.

● **ПКК , трансаминази, електролити, амилаза** в началото на лечението, както и други показатели при необходимост.-При нормални стойности - контролни изследвания през 6 месеца

● **Очен статус**

● **Изследвания на ниво на антиконвулсанти**- след приключване на титрирането, за валпроати, фенитоин двукратно /годишно; при съмнение за интоксикация; терапевтична резистентност; повече от 2 лекарства; чернодробна и бъбречна недостатъчност; съдебно-медицинска експертиза; при бременни жени - ежемесечен контрол на серумните нива.

● **Психологично изследване** и периодичен контрол с оглед динамика в когнитивните функции

При <u>ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ, наличие на ВГТКП и някои неопределени синдроми</u> се осъществява и:

● **Доплерова и транскраниална доплерова сонография**

● **МР ангиография** при съмнение за артериовенозни малформации (AVM), стенози и хипоплазии на вътрешна сънна, средна мозъчна артерия

● **Мозъчна ангиография**- при съмнение за мозъчносъдови малформации след КТ, КТ с контраст, МР ангиография

<u>Ликворно изследвне</u> - при съмнение за **менингит, остър или подостър енцефалит, субарахноиден кръвоизлив, левкодистрофия**

ТЕРАПИЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА

Своевременната диагноза, разграничаването на вида на припадъците и епилептичния синдром е необходимо условие за правилния избор на антиепилептичната медикаментозна терапия, определяща в най-голяма степен прогнозата по отношение на основните симптоми на заболяването и на психологичните и социално-икономични проблеми, съпътстващи епилепсията.

Терапията на епилепсията включва медикаментозно лечение (монотерапия, рационална политерапия) и при необходимост- неврохирургично лечение.

Лечението на болните с епилепсия се осъществява от специалисти-невролози, а за децата-профилирани за детска възраст невролози или педиатри с неврологичен профил. Консултация с **психиатър** се извършва при наличие на психоза, промяна на личността, свързана с епилепсията, психо-социална дисфункция.

Изборът на антиепилептично средство, продължителността на лечението, както и решението за хоспитализация се вземат от специалист.

При лечението на епилепсията се спазват **основни принципи**. Лечението с антиепилептични медикаменти (АЕМ) се започва при *сигурна диагноза с монотерапия с медикамент от първи ред*, съобразен с вида на припадъка, епилептичния синдром, възрастта на пациента, наличието на придружаващи соматични заболявания. Ефектът се контролира според клиничните симптоми (честотата и тежестта на пристъпите) и с ЕЕГ. Сериозна преценка изисква назначаването на лечение при болни с по-редки от веднъж годишно пристъпи, с редки и леки нощни пристъпи при някои бенигнени синдроми, при краткотрайни парциални пристъпи. Индикациите за консервативно лечение с АЕМ налага преценяване на ползата и рисковете от продължителния им прием при всеки конкретен болен. Основната цел на лечението е контрол на припадъците при минимален страничен ефект на АЕМ с постигане на възможно най-добро качество на живот.

А. ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИИТЕ

1. Оценява се типа на епилепсия, типа на пристъпите, индикации и рискови фактори за антиконвулсантно лечение
2. Започва се с МОНОТЕРАПИЯ
3. Започва се с НИСКИ ДОЗИ
4. Повишаване на дозата - до контрол на припадъците или изява на странични ефекти
5. Мониториране на серумните нива.
6. Оценка на риск от възобновяване на припадъците при спиране или промяна на лечението
7. Постигане на оптимално качество на живот

Б. АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

Съвременното лечение на епилепсията се осъществява със следните АЕМ като монотерапия или рационална политерапия, адекватно на типа на епилепсията, на типа на припадъците, възрастта, теглото на пациента и придружаващите соматични заболявания (чернодробни, бъбречни, кръвни и т.н.): Carbamazepine (CBZ), , Clonazepam (CZP), Ethosuximide (ESM), Gabapentine (GBP), Lamotrigine (LTG), Levetiracetam (LEV), Oxcarbazepine (OxCBZ), Phenytoin (PHT), Phenobarbital (PB), Primidone (PRM), Tiagabine (TGB), Topiramate (TPM), Valproate (VPA), както и с ACTH - Depot, Methylprednisolon, Piracetam (PZT), Acetasolamide (AZM)

Таблица 1.
АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ за ЛЕЧЕНИЕ на ЕПИЛЕПТИЧНИТЕ ПРИСТЪПИ И ЕПИЛЕПСИИТЕ (СИНДРОМИТЕ)

ВИД ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИСТЪПИ,ЕПИЛЕПСИ /СИНДРОМИ/	I избор Монотерапия	Други медикаменти
ПЪРВИЧНО-ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ (ИДИОПАТИЧНИ)		
ТОНИЧНО-КЛОНИЧНИ	CBZ, PHT, VPA	CLZ, LTG, OxCBZ, PB, PRM, TGB, TPM
АТОНИЧНИ	VPA	LTG, TPM
АБСАНСИ	VPA, ESM	CZP, LTG, TPM
МИОКЛОНИЧНИ	VPA	CZP, ESM, LTG, TP; Кортикостероиди, AZM
ПАРЦИАЛПИ	CBZ, VPA	CZP, GBP, LTG, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PRM, TGB, TPM
ИДИОПАТИЧНИ ПАРЦИАЛНИ (БЕНИГНЕНА РОЛАНДОВА и др.)	CBZ, VPA	CZP, GBP, LTG
ВТОРИЧНО – ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ	CBZ, PHT, VPA	LTG, LEV, PB, PRM, TGB, TPM
ЮВЕНИЛНА МИОКЛОНИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ	VPA	CZP, ESM, LTG, TPM; CBZ или PHT (за ГТКП)
Синдром на West	ACTH, VPA	CZP, LTG, Nitrazepam, TPM,
Синдром на Lennox-Gastaut	LTG, TPM, VPA	CBZ, CZP, ESM, PB, PHT

АЕМ, РАЗРЕШЕНИ ЗА МОНОТЕРАПИЯ: CBZ, CZP, ESM, LTG, OxCBZ, PHT, PB, PRM, TPM, VPA
* АЕМ са подредени по азбучен ред;
Класически АЕМ: CBZ- карбамазепин,; CZP-клоназепам; ESM - етосукцимид, PHT- фенитоин; PB-фенобарбитал; PRM- примидон; VPA-валпроат;
Нови АЕМ: GBP-габапентин; LTG- ламотрижин; LEV-леветирацетам; OxCBZ- окскарбазепин; TGB-тиагабин; TPM -топирамат
Други: ACTH; AZM- ацетазоламид

(Табл.1, Табл.2.).
(*Медикаментите са подредени по азбучен ред)

В. НАЧАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИЯТА-МОНОТЕРАПИЯ- ефективност при 60% от новодиагностицираните пациенти (I монотерапия- 47% или II монотерапия- при 13%).

● **Започва се МОНОТЕРАПИЯ с МЕДИКАМЕНТ от ПЪРВИ ИЗБОР, съобразно типа на епилепсията и типа припадъци след два непровокирани пристъпа (Таблица 1), като се достига оптимална доза (Таблица 2). МЕДИКАМЕНТИ НА ПЪРВИ ИЗБОР- за всички епилепсии- генерализирани или парциални са Valproate или Carbamazepine, а при ГТКП и PHT**. При липса на ефект от лечението, непоносимост или странични реакции се добавя се друг подходящ медикамент, като постепенно се изтегля първия (II МОНОТЕРАПИЯ). **Phenobarbital, Primidon, а в детска възраст и Phenytoin, не са медикаменти на първи избор.**

● При пациенти с повече от един тип пристъпи **(особено ако има и абсанси, атонични и миоклонични пристъпи)**, средства на първи избор са широкоспектърни медикаменти като Valproate, Lamotrigine, Topiramate.

● **Новите АЕМ** (Lamotrigine, Oxcarbazepine)могат да се прилагат като **монотерапия при при специални състояния** (детско-юношеска възраст, млади жени и бременни, когнитивен дефицит).

● **Предимства на монотерапията** са ниска токсичност, добра поносимост, липса на лекарствени взаимодействия, минимизирани когнитивни нарушения и други нежелани (странични) реакции.

● **Причини за неуспех от монотерапията са:**

1. Неправилна диагноза (мозъчни тумори, псевдоепилептични припадъци, синкоп, сърдечна аритмия и т.н.)
2. Неправилен избор на АЕМ (неподходящ АЕМ за типа пристъпи, лекарствени взаимодействия)
3. Неподходяща доза (много ниска доза, странични реакции)
4. Пациент с неправилен начин на живот (алкохолизъм, лекарствена зависимост и т.н.)

Таблица 2.
ВИДОВЕ И ДОЗИРАНЕ НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНИТЕ МЕДИКАМЕНТИ

Медикамент	Доза при деца (мг/кг)	Начална дневна доза при деца (мг)	Възрастни (доза в мг)	Начална дневна доза при възрастни (в мг)	Максимална дневна доза при възрастни
Valproate	10 50	15 20 мг/кг	1000 2500	500	3000
Carbamazepine	10-30	5 мг/кг	600-1200	200	1600
Phenytoin	4-8	3-4 мг/кг	300-400	100	500
Phenobarbital	2-5	4 мг/кг	90-250	60	600
Primidon	20-20	10 мг/кг	750-1200	125	1500
Clonazepam	0,01-0,02 – 0,1-0,2 мг/кг	0,25 мг/дневно	2-6	0,5	8
Ethosuximid	15-40	10 мг/кг	1000-2000	500	1500
Lamotrigine	➢ 5-15 при ензимни индуктори ➢ 5-10 при VPA ➢ 2-8 при монотерапия	➢ 2 мг/кг при енз. Индуктори ➢ 0,15 мг/кг при VPA ➢ 0,5 мг/кг	➢ 500-600 при енз. Индуктор ➢ 300-400 при VPA ➢ 200 при монотерапия	➢ 50 ➢ 25 ➢ 25	700
Topiramate	5-9	0,5-1,0 мг/кг	200-400	25	800
Oxcarbazepine	30-40	10 мг/кг	900-3000	300-600	3000
Tiagabine	1 мг/кг	0,1мг/кг	До 60	5 10 мг	70
Gabapentin	30-60	20-30 мг/кг	1200-1800-3600	300	3600
Levetiracetam	40 мг/кг	20 мг/кг	1000-3000	1000	3000

Г. ЛЕЧЕНИЕ С ПОЛИТЕРАПИЯ- започва се при неповлияващи се болни от монотерапия с 2 АЕМ. Прилага се при около 40% от пациентите, при които монотерапията е неефективна: чести, тежки парциални пристъпи, полиморфни пристъпи, специфични синдроми и епилептични енцефалопатии, напр. темпорално-дялова епилепсия при мезиотемпорална склероза, тежката миоклонична епилепсия, синдромът на West, синдромът на Lennox-Gastaut. При прибавяне на втори, респективно трети АЕМ, се препоръчва **РАЦИОНАЛНА ПОЛИТЕРАПИЯ,** като се използват медикаменти с различен механизъм на действие **(Таблица 3) и се препоръчват някои удачните комбинации при резистенти припадъци (Таблица 4).**

● **Новите АЕМ** могат да се прилагат като добавена терапия при генерализирани и парциални пристъпи и при изявени странични ефекти, органна недостатъчност, както и при особени състояния- бременност, интелектуален дефицит, старческа възраст.

Д. ОСОБЕНОСТИ ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА АЕМ при РАЗЛИЧНИ ТИПОВЕ ЕПИЛЕПСИЯ при ДЕЦА, БРЕМЕННИ ЖЕНИ, ПАЦИЕНТИ в СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ и ПАЦИЕНТИ С ИНТЕЛЕКТУАЛЕН ДЕФИЦИТ, с ДЕПРЕСИЯ

ЕПИЛЕПСИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Изборът на АЕМ за различните типове епилепсии и синдроми в детската възраст е представени на **табл.5 и табл.1**., а началните, оптималните и максималните дози- на **табл.2.**

ЕПИЛЕПСИЯ И БРЕМЕННОСТ
Рискове за бременната жена:

● **Риск от учестяване на пристъпите** (увеличен обем на разпределение на лекарствата)- дозировката се повишава леко по преценка

● **Риск за усложнения на майката-** преeклампсия, хиперемезис, праждавраманно раждане, анемия.

● **При раждане-** 1-2% от жените с епилепсия полу-

Таблица 3. Основни механизми на действие на АЕМ

АЕМ	Блокиране/ модулация на Na^+ канали	Блокиране/ модулация на Ca^{2+} канали	GABA повишаване	Блокиране на глутаматните рецептори
Phenytoin	+	-	-	-
Carbamazepine	+	-	-	-
Phenobarbital	+	-	+	-
Primidon	+	-	+	-
Valproate	+	-	+	-
Ethosuximide	-	+	-	-
Clonazepam	-	-	↑	-
Gabapentin	+	+	-	-
Lamotrigine	+	+	-	-
Oxcarbazepine	+	-	-	-
Topiramate	+	+	+	+ (AMPA)
Tiagabine	-	-	+	+(NMDA)

GABA гама аминомаслена киселина
AMPA aminomethylisoxazole propionate
NMDA N methyl D aspartat

Таблица 4.
ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ КОМБИНАЦИИ за РЕЗИСТЕНТНИ ПРИПАДЪЦИ

Комбинации от АЕМ	Индикации
Valproate+ Ethosuximide	Генерализирани абсанси
Carbamazepine+Valproate, Carbamazepine + Gabapentin, Valproat+Oxcarbazepine, Valproate+Gabapentin	Комплексни парциални пристъпи
Valproate+Lamotrigine, Valproat + Oxcarbazepine, Carbamazepine+Lamotrigine, Oxcarbazepine+Lamotrigine, Valproate + Topiramate	Генерализирани / Парциални припадъци
Valproate + Topiramate, Carbamazepine+Topiramate, Oxcarbazepine+ Topiramate, Carbamazepine + Gabapentin, Valproate+Lamotrigine, Carbamazepine + Lamotrigine, Topiramate + Lamotrigine,	Резистентни полиморфни припадъци

Към всички АЕМ може да се добави *Clonazepam
** Към АЕМ за комплексни парциални, генерализирани/парциални и полиморфни припадъци може да се добави ***Levetiracetam***

чават припадъци.

Рискове за плода:

● **Риск за малформации**- 25% по висок за жените с епилепсия в сравнение с общата популация и почти 2 пъти по-висок при антиконвулсантно лечение- малки и големи малформации (spina bifida, palatum fissum). Препоръчват се ултразвукови изследвания на плода - в началото на бременността, през 3-ти, 6-ти и началото на 9-ти л.м., а при съмнение за малформация-изследване на алфа-фетопротеин и амниоцентеза.

● При жени с епилепсия преди забременяване се препоръчва лечение с монотерапия, ако е възможно;

● фолиева киселина 4-5 мг/дневно- преди забременяване и по време на цялата бременност, витамин В6;

Таблица 5.
ИЗБОР на АЕМ в ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

Тип пристъпи	Първи избор	Други медикаменти
Тонично-клонични	Valproate, Carbamazepine	Lamotrigine, Oxcarbazepine, Phenytoine, Topiramate
Миоклонични	Valproate	Clonazepam, Lamotrigine, Topiramate Phenobarbital
Тонични	Valproate	Lamotrigine, Topiramate
Абсанси	Valproate	Clonazepam, Lamotrigine, Ethosuximid, Nitrazepam, Topiramate
Парциални	Carbamazepine, Valproate,	Gabapentin Lamotrigine, Oxcarbazepine, Tiagabine, Topiramate
Инфантилни спазми (Синдром на West)	Valproate, АСТН, кортикостероиди	Lamotrigine, Nitrazepam Topiramate
Синдром на Lennox-Gastaut	Valproate, Lamotrigine, Topiramate	Carbamazepine, Clonazepam, Ethosuximid, Phenobarbital, Phenytoine

* АЕМ са подредени по азбучен ред;

● Витамин К през последните 3-4 седмици на термина при приемащи АЕМ-ензимни индуктори.

● Задължително ежемесечно мониториране на плазмените нива.

● Препоръчват се АЕМ, за които няма данни за тератогенност

АЕМ и кърмене- преценка

При пациенти с епилепсия в СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ се препоръчва по-ниска дозировка. При пациенти с епилепсия в СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ и епилепсия и ИНТЕЛЕКТУАЛЕН ДЕФИЦИТ (IQ<70) се препоръчват медикаменти, неповлияващи когнитивните функции, а при депресия- медикаменти, неповлияващи поведението (Таблица 6).

Е. ЛАБОРАТОРЕН КОНТРОЛ:

● **ПКК, коагулационен профил, чернодробни и бъбречни функции, съобразно нежеланите реакции на приеманите АЕМ, когато е необходим**

● **ЛЕКАРСТВЕНО МОНИТОРИРАНЕ-** до уточняване на дозата, мониториране се извършва 1/годишно и по-често при необходимост (политерапия, токсични реакции,прием на Phenytoin), ежемесечен контрол при бременни жени.

Таблица 6.
Потенциални ефекти на АЕМ върху когнитивните функции и поведението

АЕМ	Когнитивни функции	Поведение
Carbamazepine	Минимален	Стабилизатор на настроението
Phenytoin	Увреждане	Неизяснено
Phenobarbital	Увреждане	Депресия
Valproate	Минимален	Стабилизатор на настроението
Clonazepam	Увреждане	Стабилизатор на настроението?
Gabapentin	Минимален	Минимален
Lamotrigine	Минимален	Минимален
Levetiracetam	Минимален	Минимален
Oxcarbazepine	Минимален	Минимален
Tiagabine	Минимален	Минимален
Topiramate	Увреждане	Минимален, съобщения за психози

Ж. Лечението на ЕПИЛЕПТИЧЕН СТАТУС *се извършва в отделение с възможност за интензивно лечение и дихателна реанимация,* където се осъществяват електрофизиологични, невроизобразяващи, биохимични, ликворни изследвания, серумни нива на медикаменти, рентгенография на бял дроб, мониториране и поддържане на жизненоважните функции, включително наркоза при интубация и поддържане на изкуствена белодробна вентилация. Мерки за агресивно антиепилептично лечение и *поведение като при ЕС се предприемат, ако припадъците продължават над 10 мин.*

Доболнично лечение на ЕС:

● Осигуряване на проходимост *на дихателните пътища;*

● Осигуряване на постоянен *венозен път;*

● ***Phenobarbital*** 10-20 mg/kg i.m.; ***Diazepam*** - *венозно* 0,2 mg/kg., при деца 03 mg/kg; *ректално* 0,3 mg/kg, при деца до 0,5 mg/kg;

Болнично лечение на ЕС:

● Осигуряване на проходимост на дихателните пътища; поддържане дишането, артериалното налягане и циркулацията; осигуряване на венозен път; мониториране на телесната Т, АН, ЕКГ и дихателната функция.

● Изследване на серумни електролити, пълна кръвна картина, урея, кръвна захар, АКР и газов състав на кръвта, чернодробни функции, нива на антиконвулсанти, алкохол, токсикологичен скрининг и съответна корекция.

● Болусно въвеждане на ***глюкоза*** (40% 60 мл), ***Thiamine*** 160 mg iv (при деца и Vit B6) при възможна хипогликемия или алкохолна интоксикация

● **Бензодиазепини**

➤ **Diazepam** - венозно- 0,2 mg/kg (за деца -0,3 мг/кг) или ректално 5-10 мг (за деца 0,5 mg/kg); повтаряне на дозата след 30 мин, за 1 час- до 60 мг, за 24 часа - до 200 мг при готовност за оротрахеална интубация. Купирането на пристъпа е в пропорционална зависимост от скоростта на въвеждане на Diazepam, но при бързото венозно въвеждане съществува риск от депресия на дишането и артериална хипотония, което налага готовност за асистирано дишане.

➤ **Clonazepam** (Rivotril) 0,05 mg/kg (2 мг) бавно i.v., повтаряне след 30 мин, за 1 час до 3 мг, за 24 часа- до 15-18 мг.

● **VPA /Depakine/**- 10-15 мг/кг болус i.v. (50 мг/мин), поддържаща доза 1 мг/кг/час;

● **Phenytoin** - Натоварване - 20 мг/кг бавно i.v. (50 мг/мин), за 24 часа - до 2000 мг; Предимство - дълготрайно действие.

Ако припадъците продължават:

При ЕС, продължаващ над 60 мин.- въвеждане в наркоза (при интубиран болен) :

● **Thiopental** Na 5-6 мг/кг до 500 мг бавно i.v. за 3-5 мин. и поддържане с 1-5 мг/кг/час до поява на ЕЕГ патерн на потиснати залпове.

● **Midazolam** натоварваща доза -0,15-0,20 мг/кг (<0,4мг/мин), поддържаща-0,1-0,4 мг/кг/час,

● **Propofol** натоварваща доза- 1-2 мг/кг, поддържаща- 3-10 мг/кг/час.

Лечение на усложненията на ЕС: *На рабдомиозита*- поддържане нормална диуреза с водно-солеви разтвори за предпазване от бъбречна недостатъчност; *На хипертермията; На мозъчния оток* - съчетание на хипервентилация с Mannitol, кортикостероиди; *На съпътстващи инфекции* - антибиотична терапия; *Поддържане на сърдечно-съдовата функция* - при хипотония - Dopamin i.v.

Доболнично лечение с началната монотерапия с адекватен за типа на епилепсията и на епилептичните пристъпи медикамент в оптимална доза при контролиране на серумните нива се започва **от специалист-невролог или профилиран педиатър**. При **неефективност** се заменя с друг медикамент, подходящ за типа припадъци и епилепсията; при неефективност се добавя **втори медикамент** и **трети медикамент, (рационална политерапия).**

Болнично лечение се провежда при:

➤ Епилептичен статус, тъй като конвулсивният е заплашващо живота състояние, а неконвулсивният обуславя когнитивни увреди;

➤ Серийни припадъци;

➤ Болни с новооткрита епилепсия и чести епилептични припадъци;

➤ Новооткрита епилепсия в детска възраст, налагаща невроизобразяващи изследвания и ЕЕГ под наркоза;

➤ Зачестяване на припадъците и неповлияване от лечението, което налага специализирани изследвания с оглед симптоматична епилепсия;

➤ Прогресиращ неврологичен дефицит и развитие на деменция с оглед редиагностициране на етиологията;

➤ Болни с неповлияване от амбулаторното лечение вкл. и с новите АЕМ, с епилептични статуси в анамнезата, при които се налага смяна на лечението в болнични условия;

➤ Болни с тежки форми с множествени полиморфни припадъци, прогресиращи форми, некласифицирани форми, и с усложнения;

➤ Болните, при които се налагат специализирани изследвания с оглед предстоящо неврохирургично лечение на епилепсията ;

➤ Усложнения;

➤ Експертни случаи с оглед уточняване на диагнозата, при които може да се наложи спиране на лечението под лекарски контрол.

➤ **Болничното лечение** на епилепсията може да се провежда в неврологично, педиатрично, или профилирано епилептологично отделение, според тежестта на заболяването и усложненията му. Медикаменти от групата на **"новите" противоепилептични средства** се въвеждат при доказана неефективност от класическите.

Стабилизирането и влизането в ремисия позволява понататъшният амбулаторен контрол, лечение и проследяване на пациента да се провеждат 1-2/годишно. Лечението за епилепсия се провежда 2-5 г. Преустановяването на лечението се предприема от специалист.

Неврохирургично лечение - при терапевтично резистентна парциална епилепсия. *Цел на оперативното лечение е отстраняване на фокалната причина за пристъпите или разпространението на епилептичните разряди, а в редки случаи при множествени фокуси- локализиране до единствен фокус.*

Неврохирургично *лечение на епилепсиите се провежда при около 10-15% от епилеп-тично-болните*

● Резистентни форми спрямо адекватна терапия, лекувани от 2 до 5 г. най-малко с 4 АЕМ;

● Липса на тежък неврологичен и психичен дефицит

в резултат на припадъците; уточнена проекция, генерираща разрядната активност, епилептогенна зона локализирана в няма корова област (т.е. релативно нисък риск за тежък постоперативен неврологичен дефицит); липса на контраиндикации за хирургическо лечение.
Неврохирургично лечение се предприема след предварителна оценка:
Клинична оценка: Реална терапевтична резистентност (лечение с 3-4 медикамента, адекватни за типа пристъпи и в достатъчни дози, самостоятелно или в комбинаци, наличие на токсичност;
Електроенцефалографска оценка: иктална и интериктална ЕЕГ, ЕЕГ-видеомониториране, интракраниална ЕЕГ с епидурални, субдурални или дълбоки електроди за локализиране на епилептогенния фокус, при евентуално преустановени АЕМ; интраоперативна електрокортикография.
Невроизобразяващи изследвания: Магнитнорезонансна томография; уточняване на обема на хипокампа; постиктална SPECT при възможност; Функционална магнетнорезонансна томография при възможност.
Невропсихологична оценка: Уточняване на областта на функционалния дефицит, латерализацията на речевите функции (Wada -тест), паметовите функции.
Хирургическите процедури:

- ➤ Предна темпорална лобектомия
- ➤ Селективна амигдалохипокампектомия
- ➤ Лезионектомия (отстраняване на епилептогенния фокус- темпорален, екстратемпорален)
- ➤ Калозотомия (предни 2/3 на corpus callosum)
- ➤ Хемисферектомия
- ➤ Множествени субпиални транссекции

Стимулация на n.vagus

ПРОГНОЗА

Прогнозата при болните с епилепсия зависи от формата, податливостта на лечение, давността, редица наследствени и придобити фактори. При нелекуваните или неправилно лекувани болни заболяването прогресира с по-тежки и по-чести пристъпи, което оскъпява разходите за диагностиката и лечението им. При благоприятно протичане (около 60-70% от случаите) лечението трае от 2 до 5 години; 20-25% от болните са "терапевтично резистентни", което налага политерапия и приложение на "новите" антиепилептични медикаменти или хирургично лечение при 10-15%
(Таблица 7).

ИНВАЛИДИЗАЦИЯ И СМЪРТНОСТ

Своевременното и правилно лечение на епилепсията ограничава прогресията на заболяването и инвалидизацията, което има здравен, социален и икономически ефект. Преобладаващата част от болните (прости, неусложнени форми, ранно диагностицирани) се лекуват амбулаторно с добър ефект, 25% са с терапевтична резистентност и се налага политерапия, комбинации от новите АЕМ, чести хоспитализации. Смъртност при епилепсия е 2-4 пъти по-висока в сравнение с общата популация и се наблюдава при тежки и запуснати форми, най-често от интеркурентни заболявания или травми при падане по време на епилептичен припадък (5%), конвулсивни епилептични статуси (10%), самоубийства (7-22%); внезапната смърт при епилептично болни се наблюдава рядко (<10%) и засега няма медицинско обяснение.

АЛГОРИТЪМ ЗА ДЕЙСТВИЕ НА РАЗЛИЧНИТЕ НИВА НА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИЯТА

Организацията на противоепилептичната помощ се осъществава на 2 нива съобразно диагностичните възможности от невролози, профилирани педиатри в рамките на доболнична и болнична помощ.

Първото ниво е доболничната помощ: ***ОПА, специалисти -невролози, профилирани педиатри, специализирани кабинети в ДКЦ или на индивидуална практика*** с възможности за неврологично изследване, стандартна ЕЕГ, клинико-лабораторен минимум. Диагностиката и лечението на това ниво се извършват от **невролози и педиатри.**

Таблица 7. Прогноза при епилепсиите

Добра прогноза	Неблагоприятна прогноза
1. Детска абсансна.	1. Синдром на West*
2. Бенигнена детска (роландова, окципитална, бенигнени неонатални конвулсии)	2. Ранна кърмаческа епилептична енцефалопатия*
3. Епилепсия в старческа възраст.	3. Тежка детска миоклонична епилепсия*
4. Фебрилни конвулсии (припадъци).	4. Синдром на Lennox-Gastaut*
5. Бенигнени идиопатични неонатални конвулсии	5. Epilepsia partialis continua*
	6. Прогресивна миоклонус епилепсия*
	7. Ювенилна миоклонус епилепсия
	8. Синдром на Landau-Kleffner*
	9. Темпоралнодялова епилепсия
	10. Епилепсия при корови дисплазии
	* Прогнозата е неблагоприятна поради неврологичен и умствен дефицит

Второ ниво е болничната помощ. Разделя се на II-А (МБАЛ) и II-Б (УМБАЛ и УСБАЛ) :

II-А ниво включва ***МБАЛ*** *със специалисти-невролози, профилирани за детска възраст невролози и педиатри* с неврологичен профил, неврофизиолози, рентгенолози с възможности за редиагностициране чрез: неврологично и психологично изследване, разширени лабораторни и. ЕЕГ изследвания, компютърно томографско изследване. Консултация с психиатър се извършва при наличие на психоза, промяна на личността, свързана с епилепсията, психо-социална дезадаптация.

II-Б ниво включва ***университетските болници (УМБАЛ, УСБАЛ) с неврологичните и детски неврологични клиники, отделения и техните специализирани консултативни кабинети*** с възможности за прецизни специализирани (неврофизиологични и невроизобразяващи) и комплексни многопрофилни изследвания и възможности за неврохирургично лечение.

ДЕЙСТВИЯ НА ПЪРВО НИВО (ДОБОЛНИЧНА ПОМОЩ)

Цели:

➤ **Своевременна диагноза** на епилепсията: класифициране на типа на пристъпите, типа на епилепсията и класификация на синдромите; определяне на етиологията;

➤ Диференциална диагноза на пристъпите. Разграничаване на епилепсията от прояви, наподобяващи епилептични пристъпи- неепилептични пароксизмални състояния, псевдоепилептични пристъпи, остри ристъпи и т.н.

I. ОПЛ - скрининг и поведение

1. ***Скрининг.*** Определяне рискови групи пациенти, подлежащи на наблюдение:

➤ Групи с ***риск за възникване на епилепсия в детска възраст***: Деца с пре-, перинатална и постнатална патология: усложнено раждане, вродени мозъчни и мозъчно-съдови, хромозомни аномалии, детска церебрална парализа; с фебрилни и усложнени фебрилни припадъци; при болни с епилепсия в семейството; след черепно-мозъчни травми; след менингоенцефалти; интелектуален дефицит и др.

➤ Групи с ***риск (независимо от възрастта):*** прекарани черепно-мозъчни травми - (рискът е повишен през първите 2 г. след травмата, при по-тежките и при открити травми); прекаран мозъчен инсулт (рискът е повишен при обширни исхемии, локализирани в корови и подкорови области (тромбоза на a. carotis interna) през първите 2 г., и особено между 2-6 месец); прекаран менингоенцефалит; заемащ вътречерепното пространство процес (тумор, абсцес, др., вкл. след оперативна намеса); съдови малформации; други (при понижен гърчов праг вследствие лечение с антидепресанти, прилагане на новфилин и антихистаминови препарати в по-високи дози при астматици, простигмин, и др.); хроничен алкохолизъм, наркотична зависимост (абстинентни припадъци); лица с анамнестични данни за епилептични припадъци в детство или юношество; лица, лекувани в миналото за епилепсия и снети от учет.

➤ ***Суспектни симптоми за епилепсия са:*** Анамнеза за нощно напикаване, сомнамбулни прояви, чести падания и контузии на лицето, разсеяност в училище, примигвания, други "тикове", фебрилни припадъци в ранна детска възраст; С голяма диагностична стойност за епилептичен характер на припадъка са: загуба на съзнание, разширени зеници с липсваща реакция на светлина по време на припадъка, инконтиненция на урина или изпражнения, прибледняване и цианоза, възможна специфична аура, моторна активност, прехапване на езика, хиперсаливация и пяна на устните, автоматизми, дезориентация и сънливост след припадъка, еднотипност на припадъците при повтарянето им.

➤ ***Провокиращи фактори*** за серийни припадъци или епилептичен статус са: безсъние, прекомерно физическо и психическо натоварване, алкохолна злоупотреба, интеркуретни фебрилни заболявания, внезапно прекратяване на лечението с АЕМ. В тези случаи се налага спешна хоспитализация в неврологично отделение.

2.Поведение- действия на ОПЛ

● Извършва соматичен статус и осигурява преди неврологичната консултация лабораторен минимум от изследвания - кръвна картина, кръвна захар, ЕКГ, очни дъна.

➤ **ОПЛ насочва пациента за консултация и/или наблюдение при специалист- невролог, за деца- профилиран невролог или педиатър.** При доказана епилепсия с провеждано лечение и контрол на припадъците консултация със специалист невролог се извършва веднъж на всеки 6 месеца или по-често при необходимост, а при бременни - ежемесечно.

➤ При отхвърлена диагноза епилепсия от консултанта невролог, пациентът се връща при ОПЛ, който продължава диагностично-лечебния процес.

II. Специалист - невролог, за деца- профилиран невролог или педиатър. Извършва при насочените от ОПЛ или ЦСМП болни с епилепсия или съмнение за епилепсия следните действия за диагностика и терапия:

➤ ***Анамнеза*** за припадъците, вкл. от свидетели, за поведението на пациента преди, по време и след припадъка, състояние на съзнанието, наличие на аура, продължителността, възпроизводимостта на симптомите при повторни припадъци.

➤ ***Неврологично изследване*** за менингеална, огнищна неврологична или общомозъчна, психична симптоматика;

➤ ***Лабораторен мимимум*** - интерпретира лабораторните изследвания, назначени от ОПЛ; при необходимост назначава на допълнителни лабораторни изследвания: калций, магнезий, оценка на чернодробната и бъбречна функция (важно с оглед приложението на противоепилептични средства);

➤ Назначава ЕЕГ- рутинна и при негативен резултат- с активиращи тестове.

➤Насочва за **невроизобразяващите изследвания**, показани **при всички болни с епилепсия**, особено при клинични и/или ЕЕГ данни за парциални припадъци и огнищност, огнищна неврологична симптоматика, прогресиращ неврологичен дефицит, незадоволителен контрол на припадъците от противоепилептичните средства. За невроизобразяващи изследвания **по спешност** се насочват:

1. *Пациенти*, *получили* ***за първи път*** *епилептични припадъци*, с нововъзникнал огнищен неврологичен дефицит; увреда на съзнанието (с или без данни за интоксикация); температура; травма на главата; персистиращо главоболие; анамнеза за неоплазма; анамнеза за прием на антикоагуланти; позитивност за HIV; наличие на парциални пристъпи при пациенти над 40 г.

2. *Пациенти с* ***известна епилепсия*** при: съмнение на мозъчно-структурни лезии на базата на прогресиращ неврологичен дефицит; увреда на съзнанието (със или

без интоксикация); температура; черепно-мозъчна травма; персистиращо главоболие; анамнеза за неоплазма; прием на антикоагуланти; промяна в типа на припадъците; прогресиращ интелектуален дефицит.

➤ **МРТ** - по информативен от КТ при епилепсия

➤ **КТ** на главен мозък - позитивен при по-обширни структурни аномали;

➤ **КТ с контраст** - при съмнение за артерио-венозни малформации, първични или метастатични тумори.

➤ **При кърмаческа възраст**- трансфонтанеална ехография

1. ***Потвърждава*** *или* ***отхвърля диагнозата епилепсия;*** При *несигурна диагноза "епилепсия"* - съмнение за провокирани припадъци или неепилептични пароксизмални състояния болният се прехвърля за наблюдение от общопрактикуващ лекар, насочване към други специалисти (кардиолог, ендокринолог, психиатър и т.н.) или се насочва за хоспитализация.

2. *При* ***потвърдена диагноза "епилепсия"*** *назначава лечение-* ***монотерапия, с медикамент, адекватен за типа на пристъпите и типа на епилепсията,*** *за което уведомява ОПЛ.*

3. ***Контролира ефекта от лечението***- контролно стандартно ЕЕГ, лабораторен минимум, лекарствено мониториране:

➤ **Контролни прегледи -2 /годишно и по-често при необходимост** (чести, тежки, резистентни припадъци, прогресиращ неврологичен и интелектуален дефицит)

➤ Стандартни ЕЕГ- 2/годишно и по-често при необходимост

➤ Кръвна картина, чернодробни ензими, бъбречна функция

➤ Серумни нива на АЕМ-след титриране, след 6 мес , 1/годишно или при необходимост.

➤ **При неефективна монотерапия се прибавя друго адекватно за типа на епилептичните пристъпи АЕМ.**

➤ При липса на припадъци 2-5 г. (според вида на епилепсията и типа на пристъпите) и нормализирана ЕЕГ находка, започва постепенно намаляване и преустановяване на АЕМ.

➤ **Консултира по-често (1/месечно и при необходимост) и насочва на II ниво пациентите при:**

❍ Съмнение за симптоматична епилепсия (необходимост от етиологично уточняване)

❍ Прогресия с поява на нов вид епилептични пристъпи, прогресиращ неврологичен, когнитивен и интелектуален дефицит

❍ Трудности при класифицирането на пристъпите

❍ Тежките и терапевтично-резистентни форми

❍ Възвратни, серийни припадъци, чести и тежки генерализирани, парциални и полиморфни пристъпи; епилептични статуси в анамнезата;

❍ Непоносимост и идиосинкратични реакции към АЕМ;

❍ Бременност

❍ Интеркурентни заболявания

❍ Психо-социални и други проблеми в хода на лечението

❍ Предложение за лечение с новите АЕМ с необходимата документация

● **На БОЛНИЧНА ПОМОЩ (II А и II-Б ниво)**, включително за **спешна хоспитализация в неврологично отделение (клиника) при необходимост подлежат болните с чести припадъци, епилептичен статус, прогресия на заболяването.**

ДЕЙСТВИЯ НА ВТОРО НИВО (II-А и II-Б)
Действия на II -А ниво (МБАЛ)

1. **Редиагностициране**- освен извършеното на à ниво се осъществяват:

● подробна анамнеза, снета и от свидетели на пристъпите

● неврологичен статус

● психичен статус

● психологично изследване

● *специализирани неврофизиологични изследвания*

● *невроизобразяващи изследвания (МРТ, КТ)*, включително по спешност:

❍ МРТ за диагностициране на хипокампална склероза, кортикални дисплазии и хетеротопии, и някои тумори, невизуализиращи се при КТ.

❍ На *повторни КТ изследвания подлежат* пациентите с прогресиращи промени в неврологичния статус, мозъчни травми, фебрилитет, терапевтична резистентност, *всички пациенти с епилепсия с голяма давност*- (олигодендроглиоми?); КТ *с контраст*- за изключване на артерио-венозна малформация.

❍ Трансфонтанеална ехография в кърмаческа възраст.

❍ *невросонография* при парциални и ВГТКП, специални синдроми

● *ликворно изследване* при необходимост

● консултации с други специалисти при необходимост (кардиолог, УНГ, очен, психиатър и т.н.)

2. Уточняват се:

● вида на пристъпите;

● честота, трайност;

● активиращи фактори;

● лечебна ефективност от проведеното лечение.

3. Преоценка на лечението: корекция на дозата на АЕМ, замяна или добавяне на други адекватни за типа на епилепсията и типа на пристъпите АЕМ като моно- или политерапия

4. По време на титрирането се отчита ефективност, поносимост, странични действия

5. ЕЕГ, вкл. с някои видове активация, лабораторен контрол, лекарствено мониториране с цел адаптиране на дозата и оценка на ефективността.

6. Болните със задоволителен контрол върху припадъците се прехвърлят за контрол на терапията на à ниво.

7. Терапевтично проблемните болни остават под наблюдение на II ниво.

8. Резистентните форми, с прогресия на заболяването, с изразени странични действия и усложнения, както и бременните жени, се прехвърлят на II-Б ниво.

9. Всички болни в епилептичен статус се хоспитализират в отделения, клиники или сектори за реанимация (бивши ОАРИЛ), където се подлагат на интензивно противоепилептично и общо соматично лечение.

10. При изписване от стационар пациентът получава епикриза и протоколи за необходимите АЕМ.

ДЕЙСТВИЯ НА II-Б НИВО
(университетски болници)

1.Редиагностициране - освен обема на изследвания от II-А ниво се осъществяват:

● компютризирани неврофизиологични изследвания.

● невроизобразяващи изследвания (КТ, МРТ, МР-ангиография, ангиография).

❍ МРТ за диагностициране на хипокампална склероза, кортикални дисплазии и хетеротопии и слабо развити тумори, тъй като КТ не може да ги визуализира.

❍ МР- ангиография- съмнение за патология в екстра или интракраниалните съдове (стенози, хипоплазии, бримки), AVM

❍ На повторни КТ изследвания подлежат пациентите с прогресиращи промени в неврологичния статус, мозъчни травми, фебрилитет, терапевтична резистентност, всички пациенти с епилепсия с голяма давност (олигодендроглиоми?); КТ с контраст- за изключване на артерио-венозна малформация (AVM).

❍ Невросонография (екстракраниална, транскраниална, дуплекс-сканиране) при парциални, ВГТКП, специални синдроми

● генетични изследвания- цитогенетични, молекулярно генетични

● разширени биохимични изследвания: аминокиселини, органични киселини, NH3 за разстройство в урейния цикъл, лактат-пируват за митохондриална енцефалопатия

● ликворно изследване при необходимост

● психологични изследвания

мускулна биопсия при съмнение за митохондриална енцефалопатия

● консултации с други специалисти при необходимост (кардиолог, УНГ, очен, психиатър и т.н.) и специализирани изследвания при необходимост.

2. Поставяне на **точна диагноза на епилепсията** (синдрома) на базата на детайлизиране на типа на епилепсията, типа на припадъците и етиологията и чрез уточняване на всички параметри от II-А ниво и нови изследвания с оглед:

● клинични и инструментални данни за огнищност

● наследственост - генетично изследване

етиологични фактори

психични отклонения от хода на заболяването или медикаментозно провокирани

● провокация от интеркурентни заболявания

● индикации за неврохирургично лечение

➤ Назначава се **лечение** по индикации от всички адекватни за типа на епилепсията и типа на пристъпите **АЕМ в рационални комбинации**, в т.ч. **"нови АЕМ"** и лекарствени препарати в процес на проучване, алтернативна терапия, **неврохирургично лечение** и др.

● Контролират се периодите на титрация за ефективност, поносимост, странични действия и ефект;

➤ **ЕЕГ**- рутинна и при негативен резултат- активиращи тестове, квантитативна ЕЕГ, полисомнография, амбулаторно ЕЕГ мониториране, видео-ЕЕГ;

● Лабораторен контрол, лекарствено мониториране;

● Оценка на ефективността;

● Контрол върху общото състояние-интеркурентни заболявания, бременност и др.

● Индикации за неврохирургично лечение

● Социално-правни проблеми

3. Болните със задоволителен контрол върху припадъците без странични действия и усложнения се прехвърлят за контрол за I или II-А ниво, при необходимост се връщат на аа-Б ниво.

4. Терапевтично-резистентните и болните с чести и тежки припадъци и болните, проявили странични действия и усложнения се хоспитализират, след терапевтична корекция се наблюдават от аа-Б ниво.

5. Всички болни в епилептичен статус се хоспитализират в отделения, клиники или сектори за реанимация (бивши ОАРИЛ), където се подлагат на интензивно противоепилептично и общо соматично лечение.

6. При **въвеждане на новите АЕМ** при неефективно лечение с адекватни за типа пристъпи АЕМ или при много чести, неповлияващи се припадъци- при **хоспитализация в неврологична или детска неврологична клиника и отделение или след експертна оценка от специализиран кабинет към УБ,** пациентът получава необходимата документация (епикриза, етапна епикриза, експертно решение, протокол).

7. След изписването от стационара болният се насочва към специалист-невролог от доболничната помощ с подробна епикриза и протоколи за въведените АЕМ, за наблюдение и продължаване на лечението. Консултативните кабинети към УБ издават необходимите етапни епикризи (експертни становища) и протоколи за въведените АЕМ.

Терапевтична стратегия при лечение на епилепсията *включва лечение с АЕМ и при необходимост- неврохирургично лечение.*

Изборът на АЕМ и преценката за моно- или политерапия е съобразно принципите, вида на припадъците, епилепсията и соматичния статус на болния (виж обща част- "Терапия" и ***Табл.1, 2, 3, 4, 5, 6***), *а при необходимост се прилага и хирургично лечение.*

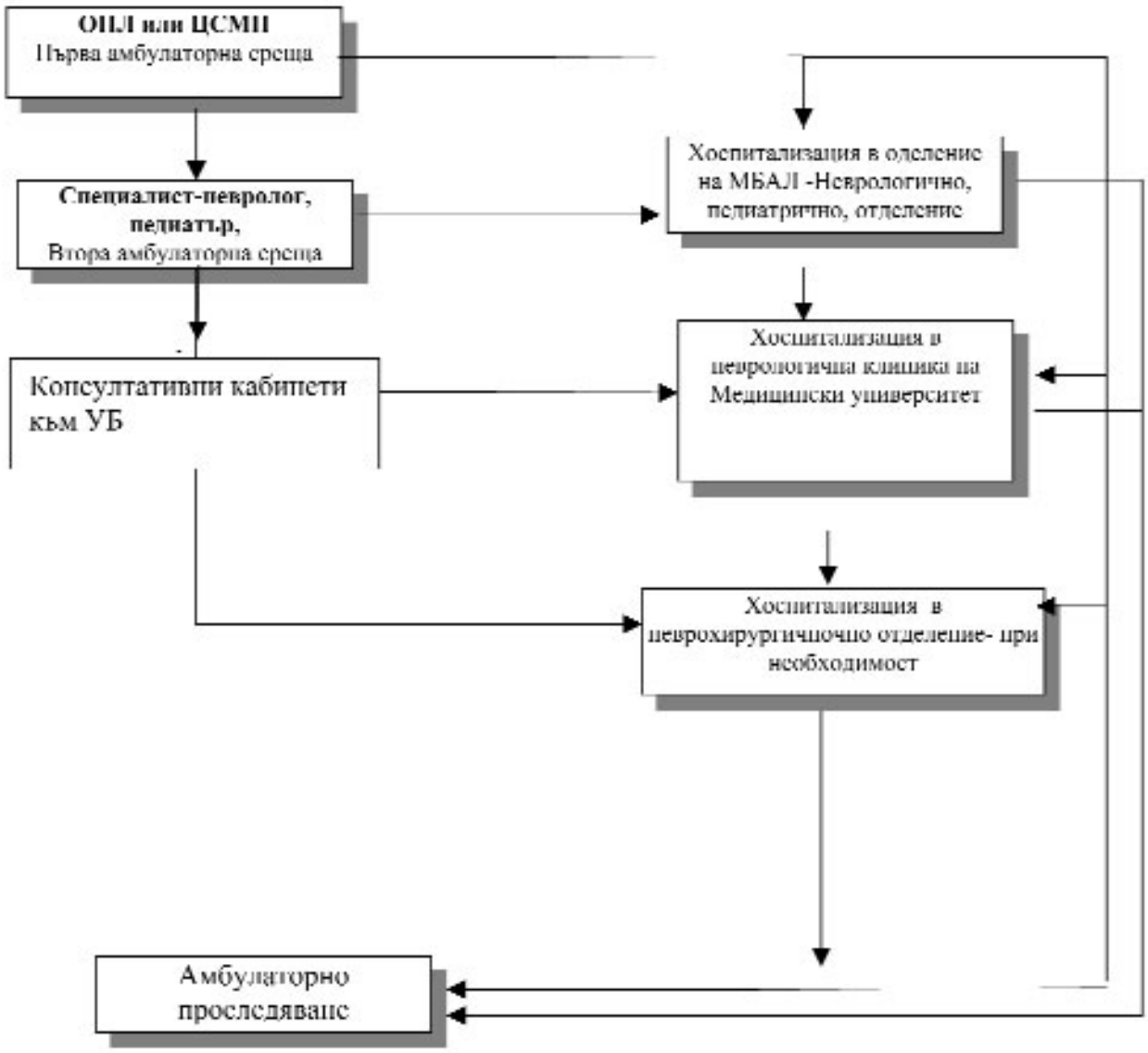
Преценка на по-нататъшно поведение **за замяна на едно или повече АЕМ** *или* ***включване на медикамент от новите АЕМ и различните механизми на действие на различните АЕМ.***

● ***Епилептичен статус /ЕС/***- виж обща част - "терапия".

ИЗПИСВАНЕ .

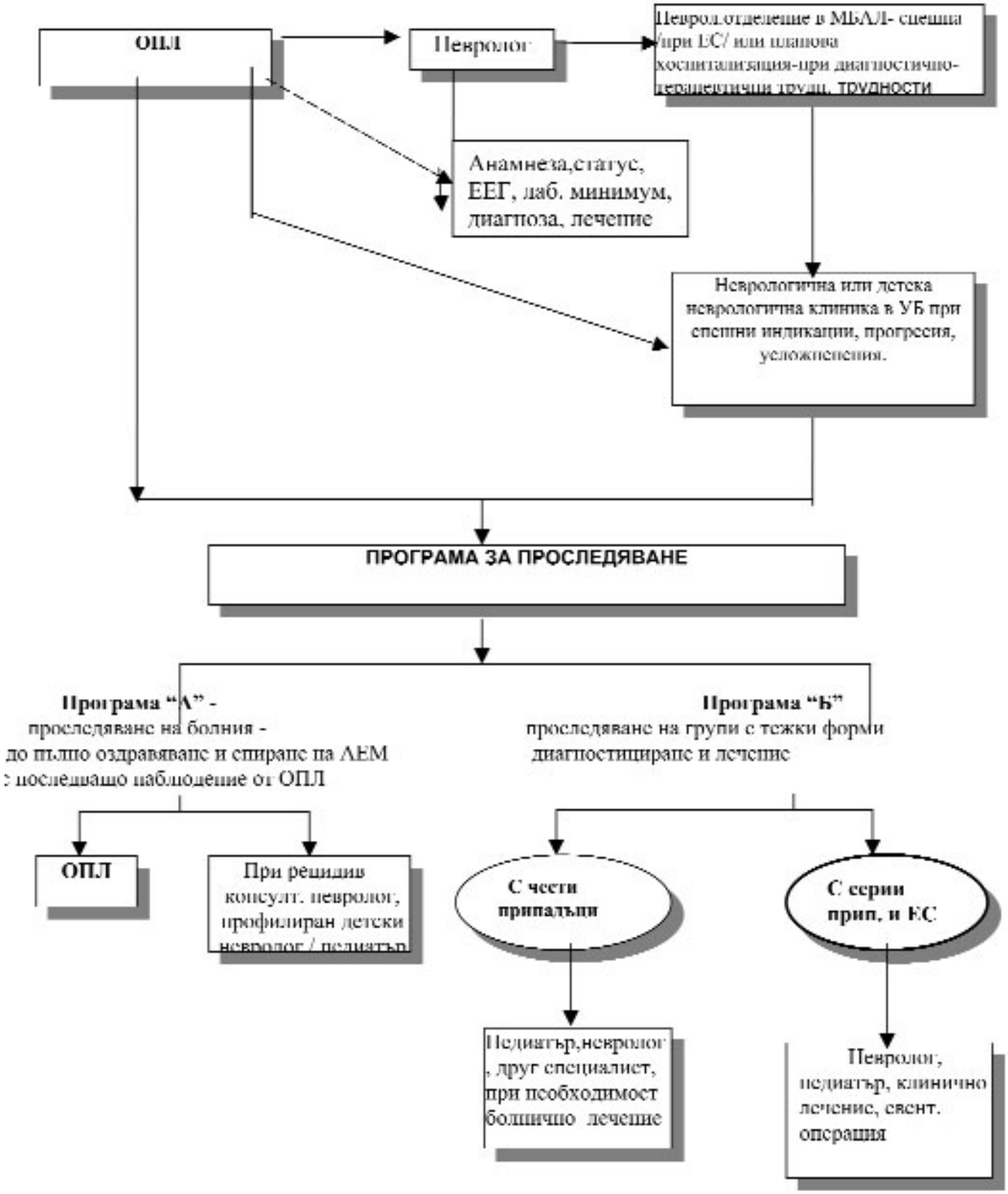
НАСОЧВАНЕ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ КЪМ СПЕЦИАЛИСТ- НЕВРОЛОГ (ПРОФИЛИРАН ПЕДИАТЪР)

КАРТА НА ПЪТЯ НА ПАЦИЕНТА



* Консултация с психиатър се извършва при съмнение за психоза или промяна на личността, свързана с епилепсията; хоспитализация в психиатрично отделение- на болен с епилепсия при психични усложнения от епилепсията

АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИКА И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТА С ЕПИЛЕПСИЯ ДО ПЪЛНО ОЗДРАВЯВАНЕ



АЛГОРИТЪМ НА ДИАГНОСТИЧНИЯ ПРОЦЕС ПРИ БОЛНИ С ЕПИЛЕПСИЯ

