

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.	Plovdiv
Belopitova L.	Sofia
Bojinov St.	Pleven
Vassileva T.	Plovdiv
Veleva St.	Sofia
Ganeva G.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B.	Sofia
Grigороva 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 до 3 страници. Възлага се от Регколлегията.

-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, констативен, 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. Текстове 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 книгката, страница / от-го/. Пример : Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

Книга : Автор /и/. Заглавие. Подзаглавни данни. Местопубликуване, издателство, година на издаване, страница /от-го/. 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/. Местопубликуване, година на издаване, страница / от-го/. Пример : Binnie, C., Jeavons, J.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 описанията 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 Word 7/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., Jeavons, J.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 „Queen Jovanna“:

Prof. P. Stamenova

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Дисекции на каротидните артерии
И. Стайков, М. Станева, И. Петров, Ю. Петрова, П. Стаменова 65

Деменция и депресия в късната възраст -
 диагностичен проблем с нарастваща значимост за
 лекарската практика
П. Атанасова, Р. Масалджиева, Н. Чалъкова 68

Frovatriptan – Фармакологичен профил и
 терапевтична ефективност
И. Райчев 73

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Хемифациален спазъм с описание и анализ
 на 10 случая
О. Григорова, С. Ванева 76

Прогностични клинични фактори при пациенти
 с пристъпно-ремитентна Множествена склероза
*М. Манова, И. Костадинова, А. Тренова,
 З. Захариев, Т. Василева* 81

Множествена склероза – особености
 на клиничната характеристика и потенциала
 на имунотерапевтичния отговор
М. Манова, И. Костадинова, Т. Василева 84

Електромиографско проучване при пациенти
 с диабет II- тип
*С. Новачкова, Г. Ончева, Д. Попова,
 Д. Атанасова, Н. Мураджян* 87

Клинична характеристика на тоничната зеница
*С. Чернинкова, Ив. Търнев, А. Оскар,
 Б. Бужов* 89

Фенотипни прояви при болест
 на Шарко-Мари-Тут тип 1А с дупликация на
 периферен миелин протешн 22 гена
*В. Гергелчева, И. Търнев, В. Божинова,
 Б. Ишпекова, В. Чакарров, И. Трайкова,
 Д. Богданова И. Литвиненко, И. Кременски,
 А. Йорданова* 93

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Прогресивна супрануклеарна пареза
*П. Шотеков, Н. Никоевски, И. Търнев,
 С. Чернинкова, И. Петрова, М. Райчева,
 В. Михайлова* 97

СЪОБЩЕНИЯ

IX Национален Конгрес по неврология
 Обявяване на конкурс 101

КОНСЕНСУСИ

Национален консенсус за диагностика
 и лечение на разстройствата на съня
 и бодърстването 102

CONTENTS

REVIEWS

Dissections of the Carotid Arteries
*I. Staikov, M. Staneva, I. Petrov, J. Petrova, P.
 Stamenova* 65

Dementia and late-life depression –
 a diagnostic problem with increasing
 significance in medical practice
P. Atanassova, R. Masaldjjeva, N. Chalakova 68

Frovatriptan – pharmacological profile
 and clinical efficacy
I. Raychev 73

ORIGINAL PAPERS

Hemifacial spasm with analysis
 of 10 cases
O. Grigorova, S. Vaneva 76

Prognostic clinical factors in patients with relapsing-
 remitting multiple sclerosis
*M. Manova, I. Kostadinova, A. Trenova,
 Z. Zahariev, T. Vassileva* 81

Multiple sclerosis – peculiarity of the clinical
 features and the potential for
 immunotherapy response
M. Manova, I. Kostadinova, T. Vassileva 84

Electromyographical survey in Patients
 with diabetes – II type
*S. Novachkova, G. Oncheva, D. Popova,
 D. Atanasova, N. Muradjan* 87

Clinical characteristics of tonic pupil
*S. Cherninkova, Iv. Tournev, A. Oscar,
 B. Buzhov* 89

Phenotype manifestations of Charcot-Marie-Tooth
 Disease Type I A and duplication
 of the peripheral myelin protein 22 Gene
*V. Guegueltcheva, I. Tournev, V. Bojinova,
 B. Ishpekova, V. Chakarov, I. Traikova,
 D. Bogdanova, I. Litvinenko, I. Kremensky,
 A. Jordanova* 93

CASE REPORT

Progressive supranuclear palsy
*P. Shotekov, N. Nikojevsky, I. Tarnev,
 S. Cherninkova, I. Petrova, M. Raycheva,
 V. Mihailova* 97

INFORMATION

IX National Neurological Congress
 Competition in neurology 101

CONSENSUS

National consensus on the diagnosis
 and treatment of sleep
 disorders 102

Обзор

ДИСЕКАЦИИ НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ

Д-р И. Стайков, г.м.¹, Д-р М. Станева², Д-р И. Петров², Д-р Ю. Петрова, г.м.³, проф. П. Стаменова, г.м.н.¹

¹Клиника по Неврология, УМБАЛ "Царица Йоанна", гр.София,

²Клиника по Кардиология, УНМБАЛ Св. Екатерина, гр. София,

³Клиника по Неврология, УМБАЛ "Александровска Болница" гр.София

SUMMARY

DISSECTIONS OF THE CAROTID ARTERIES

I. Staikov, M. Staneva, I. Petrov, J. Petrova, P. Stamenova

Internal carotid artery dissection is recognized as one of the most frequent cause of ischemic stroke in young adults. Carotid artery dissection cause transient or persistent ischemia of the brain or retina and are most frequently preceded by local signs like acute unilateral headache and Horner syndrome on the site of dissection. Less frequently carotid dissection cause lower cranial nerve palsy, pulsatile tinnitus and ophthalmologic events. Ischemic stroke is the most feared complication of a dissection.

The pathophysiology of carotid artery dissection can be either traumatic or spontaneous. Injury to the inner layer in subintimal dissection results in hemorrhage into the vessel wall with irregular narrowing of the lumen. An aneurysmatic dilatation of the vessel occurs in the case of subadventitial dissection. A pseudoaneurysm results from the complete rupture of the artery and encapsulation of the paravascular hematoma. The most common finding is an intramural hematoma, due to the hemorrhage between the Lamina intima and media, and an irregular stenosis.

Doppler/duplex sonography provides the diagnosis of dissection in almost all internal carotid artery dissection. New, noninvasive imaging techniques such as magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography allows reliable confirmation of the suspected diagnosis. Angiography has been considered the standard in establishing the diagnosis. However, in some cases the angiography does not reliably yield the diagnosis and is less sensitive than cervical magnetic resonance imaging.

To prevent ischemic stroke, immediate anticoagulation therapy should be started at the early stage of carotid artery dissection and should be continued until resolution of the dissection.

The review discusses the actual state of the clinical features, pathophysiology, diagnosis and therapy of the internal carotid artery dissection.

Key words: carotid artery, dissection, ischemic stroke

РЕЗЮМЕ

Дисекацията на каротидната артерия е една от най-честите причини за Ишемичен Мозъчен Инсулт (ИМИ) при млади пациенти. Каротидните дисекации (КД) причиняват транзиторен или траен ишемичен неврологичен дефицит локализиран в областта на окомото или мозъчните хемисфери. Най-често този дефицит се предхожда от остро настъпило главоболие и с-м на Claude-Bernard-Horner, локализиран на страната на дисекацията. По-рядко КД могат да предизвикат лезия на каудалната група черепно мозъчни нерви, тинитус и офталмологични нарушения. Най-опасното усложнение на КД е ИМИ.

Патофизиологично КД могат да бъдат спонтанни и травматични. При травматична увреда се получава разкъсване на интимата на съдовата стена със субинтимална дисекация в следствие навлизането на кръв в артериалната стена и формирането на интрамурален хематом. Настъпва нерегулярна стеноза на каротидната артерия.

При разкъсване на артерията към адвенцията се явява субадвентициален кръвоизлив с оформяне на аневризмално разширение. При пълно разкъсване на съдовата стена, хематомът се капсулира и се формира псевдоаневризма. Най-често срещаната находка е формиране на вътресъдов хематом в следствие разкъсване на съдовата стена и навлизането на кръв между интимата и медиата.

Почти при всички случаи на КД чрез Доплер/дуплекс-сонографското изследване, би могло прецизно да се постави диагнозата. Новите неинвазивни, невроизобразяващи техники, като магнитно-резонансна томография (МРТ) и магнитно резонансна ангиография, позволяват надеждно потвърждаване на диагнозата. Ангиографското изследване е стандарт при диагностицирането на КД. Въпреки това, в някои случаи ангиографски не би могло надеждно да се Апостави диагнозата. В такива случаи цервикалната МРТ е по-чувствителният от двата метода.

За предпазване от развитие на ИМИ би трябвало да се започне ранна антикоагулантна терапия, която да предпази до пълната резолюция на КД.

Ключови думи: каротидна артерия, дисекация, ИМИ

ВЪВЕДЕНИЕ

Каротидните дисекации (КД) са една от най-честите причини за Ишемичен Мозъчен Инсулт (ИМИ) при пациенти под 50 годишна възраст (8,28). Всеки шести ИМИ при пациенти под 40 годишна възраст се дължи на дисекация на каротидните или вертебрални артерии (35). КД са значително по-чести в сравнение с дисекациите на вертебралните артерии, както и в сравнение с интракраниалните артериални дисекации (1,35).

ВИДОВЕ И ПАТОГЕНЕЗА

КД биват основно два вида - спонтанни и травматични.

Спонтанните КД причиняват ИМИ в 2.5% от общата популация пациенти (11). Предиспозиция са структурни промени в съдовата стена (артериопатия), както и патологични артериални бримки като кинкинг, коликинг или съдова елонгация (4,35). При пациенти с фамилно срещани се КД се предполага херeditарна първична артериопатия като фибромускулна дисплазия (25). Фибромускулната дисплазия може да бъде причина за 15% - 23% от случаите на спонтанно настъпили КД (13). Смята се, че при някои пациенти, спонтанните КД могат да се дължат на намалена продукция на колаген

тип III (39). Някои възпалителни заболявания като васкулит на ваза вазорум при синдром на Бехчет или респираторни инфекции също могат да предизвикат спонтанни дисекации на каротидните артерии (12,17). Основни рискови фактори са атеросклеротични промени (разязвени плаки), артериална хипертония, Морфан с-м, артериити (5). Тютюнопушенето, мигрената, както и използването на орални контрацептивни средства могат да повишат риска от КД (36). Настъпване на КД се съобщава след повръщане, след гмуркане, след мануални манипулации на врата и шията и по време на спортни натоварвания, без травматични увреди (22,23,24).

При травматичните КД, както при дисекациите на вертебралните артерии клиничната картина не зависи от силата на травмата. Явяват се основно при физически упражнения (фитнес, джогинг, ски инциденти) и мануални процедури (5). Експресивна кашлица и повръщане също могат да предизвикат КД (20,30). Като предиспозиция обикновено се доказват структурни промени в артериалните стени (артериопатия), като фибромускулна дисплазия, абнормна елонгация, мукоидна дегенерация на съдовата стена и др.

При травматична увреда се получава разкъсване на интимата на съдовата стена и се явява **субинтимална дисекация** в следствие на навлизането на кръв в артериалната стена и формирането на **интрамурален хематом**. Настъпва нерегулярна стеноза на каротидната артерия. При наличие на структурни промени в каротидната артерия – артериопатия, спонтанният интрамурален хематом се дължи вероятно на разкъсване на ваза вазорум. При разкъсване на артерията към адвентицията се явява **субадвентициален кръвоизлив** с оформяне на аневризмално разширение. При пълно разкъсване на съдовата стена, хематомът се капсулира и се формира **псевдоаневризма**. Така сформираният обемен процес може да притиска каудалната група ЧМН, най-често п. hypoglossus, както и да предизвика лезия на перикаротидния симпатиков път, като предизвика болка и в около 50% от случаите синдром на Claude-Bernard-Horner. При субинтимална дисекация, интрамуралният кръвоизлив може да се свърже с първоначалния лумен на артерията и да се формира фалшив лумен. Оформя се **мембрана на дисекацията**, която разделя фалшивия от истинския лумен. Най-често срещаната находка е формиране на нерегулярна стеноза в следствие разкъсване на съдовата стена и навлизането на кръв между интимата и медията (1,5,35) (Фигура 1).

КЛИНИЧНА КАРТИНА

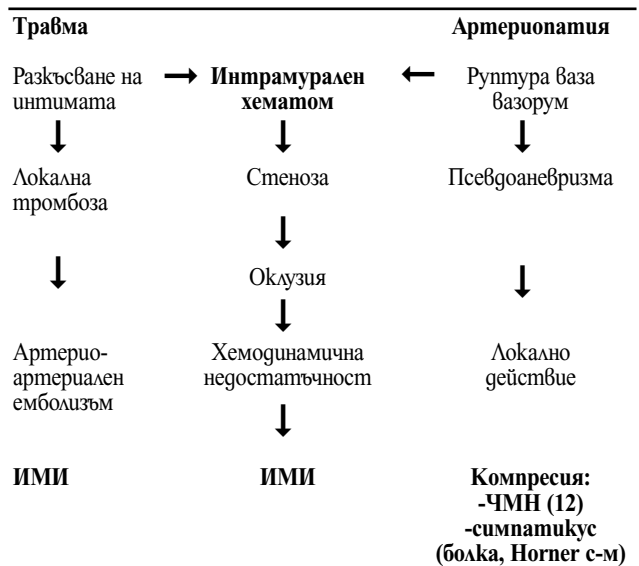
Пациентите с КД са обикновено на млада възраст (средна възраст - 44 години), без данни за рискови фактори, без Доплерсонографски данни за атеросклеротични промени, без анамнестични данни за травма или анамнеза за предхождаща, несъществуваща, “тривиална” травма (35).

Клинично диагнозата дисекация на каротидната артерия може да се постави по наличието на характерна **триада** от най-често срещаните симптоми (35):

- едностранно главоболие с темпорална или периорбитална локализация, срещащо се при повече от 2/3 от пациентите с КД

- **синдром на Claude-Bernard-Horner** - израз на лезията на периваскуларните симпатикови нервни влакна, който се среща се при повече от 1/3 от пациентите с КД

- **исхемични лезии обхващащи окото (amaurosis fugax)**



Фигура 1. Патологични механизми на КД (по Sturzenegger M, Steinke W. Dissection of cervicocerebral arteries. Therapeutische Umschau 1996; 53:544-551.)

или мозъчните хемисфери. Симптоматиката протича под формата на транзиторни исхемични атаки (**ТИА**) или **ИМИ** и се среща се при повече от 1/3 от пациентите с КД

Такава комбинация от симптоми се среща обаче само в около 20% от случаите с КД (35).

Главоболието е един от най-често срещаните симптоми (13,21,34,38). Много често при пациентите с КД се среща болка с типична характеристика - едностранна ипсилатерално на КД обикновено с периорбитална, челна или темпорална локализация. Болката е водещ симптом и при 70% от случаите с КД и се явява като първи алармирац симптом (35). В хода на заболяването над 80% от пациентите с КД се оплакват от много силно по интензивност главоболие (29,34). Около 20% от пациентите с КД имат като първи симптом “болезнен Claude-Bernard-Horner синдром” с болка локализирана в антеролатералната част на шията (7,35). Каротидните артерии са чувствителни на болка и се предполага, че началото на болковата симптоматика показва и началото на формиране на интрамуралния кръвоизлив (35). Болката може да бъде локализирана в ипсилатералното на КД око, в комбинация с транзиторно едностранно нарушение на зрението (10).

По-рядко са наблюдава **лезия на каудалната група черепно мозъчни нерви (ЧМН)** в следствие директна компресия от дисекацията (7,21,26,27). Понякога може да се яви синхронен с пулса **тинитус, исхемична оптична невропатия, анизокория с ипсилатерална на КД птоза**, пролонгирана **болка в орбитата** (6,9,18,35).

Проспективно изследване при 181 пациенти с 200 КД показва, че пациентите с КД и исхемични белези (ретинални или церебрални ТИА или ИМИ) имат статистически значими по-висок брой на високостепенни каротидни стенози (над 80%), каротидни тромбози, интракраниални стенози, както и по-висока честота на хиперхолестеролемия в сравнение с пациентите с КД без клинични данни за исхемични лезии. Пациентите с КД без исхемични белези имат сигнификантно по-висока честота на синдрома на Claude-Bernard-Horner и на засягане на ЧМН (7).

ДИАГНОЗА

1. **Доплерова сонография** (5,14,34,37): Доплерсонографски дисекациите се различават трудно от атеросклеротично обусловените стенози. За разлика от стенозичните с атеросклеротична генеза процеси, при КД липсват както атеросклеротично изразени промени в останалите инсонирани мозъчни артерии, така и наличие на колатерално кръвообращение. При настъпване на стеснения или обтурации в каротидните артерии Доплерсонографски се намира:

- прстенотично – **повишен пулсатилитет, снижен кръвен ток с намалена систолична и особено диастолична скорост**

- постстенотично – **изразена турбулентност с намален пулсатилитет, редуцирана систолична скорост с деформирана спектрална форма**

- при тромбози - индиректни белези за дистална обтурация на кръвоносния съд с данни за **повишено съдово съпротивление, повишена пулсативност и намалена до липсваща диастолична вълна, както и бидирекционален кръвен ток** в областта на КД

По-рядко би могло да се установи нормална Доплерсонографска находка.

2. **Дуплекссонографски анализ** (5,7,15,35): Находката варира от интрамурална хеморагия със съдова стеноза до тотална съдова оклузия.

Характерни са **задебеляването стената на съда с пресен хипоехогенен интрамурален хематом, нерегулярна на широка основа стеноза с краниално завършваща тромбоза**. Заострената обтурация добре известна от ангиографската характеристика на КД, се нарича с термина **string sign**.

Характерна е **дисекиращата мембрана**, която разделя лумена на съда на фалшив и истински. **Изтъняването и заострянето на лумена** на съда е характерна за каротидните дисекации находка и при липса на реканализация, може да се диагностицира дуплекссонографски и след дълго време. **Липсата на атеросклеротични промени в други артерии, младата възраст на пациентите, както и типичната анамнеза** са показателни за поставяне на диагнозата.

В острия стадий на дисекацията чувствителността на Доплер/дуплекссонографското изследване за доказване на КД, проведено от опитен изследващ достига 100%.

3. **Магнитно-резонансна томография (МРТ) и Магнитно резонансна ангиография (МРА)** (5,7,27,32,40): С помощта на МРТ се осъществява много добра визуализация на вътресъдовия кръвоизлив. МРТ е удобна при трудно достъпни за ултрасонографския метод области, като цервико-краниалния регион.

Хематомът се визуализира с **хиперинтенсен в T1 и T2 сигнал**. В редица случаи, напр. при псевдооклузия на вътрешната сънна артерия, МРТ е по-чувствителен метод в сравнение с конвенционалната ангиография за установяване на КД. С помощта на МРА се осъществява добра визуализация на КД с белези на **нерегулярна на широка основа стеноза, завършваща с дистално тромбозирание, както и с наличието на фалшив лумен**.

МРТ и МРА са неинвазивни диагностични методи, които са особено надеждни при диагностициране на субаветициални дисекации. Според някои автори комбинацията от МРТ и МРА е по-прецизна в сравнение с конвенционалната ангиография и би могла да я замени при диагностициране на КД.

4. **Конвенционална ангиография** (1,16,19,33): Ангиографското изследване дава ясна визуализация на дисекациите и все още се разглежда като златен стандарт при диагностицирането им. Най-добре се изобразяват **дисталната на артериалния съд настъпваща в областта на дисекацията**, двояният лумен, дисталното заостряне и изтъняване на артерията с типичния за дисекациите белег – **string sign**.

Въпреки това, когато дисекацията настъпи с разкъсване на адвентицията и няма съществено стеснение на артериалния лумен а образуваната аневризма е тромбозирала, ангиографски не би могло надеждно да постави диагнозата. В тези случаи МРТ е по-чувствителният от двата метода.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗА

Класическата терапия на КД е **ранна хепаринизация** с последващо дългосрочно лечение с **индиректни антикоагуланти**. Усложнения се наблюдават сравнително рядко (1,14,19,35). Рядко настъпват и рецидивиращи КД (6). Най-добрият метод на избор за проследяване на пациентите и преценка на продължителността на антикоагулантното лечение е Доплер- и дуплекссонографското изследване. (34,3,31).

Някои изследвания показват много добър клиничен изход от заболяването при терапия само с **антиагреганти** без използване на антикоагулантно лечение (27,38).

Лечението чрез **интраартериална или интравенозна тромболиза** при пациенти с КД и остър ИМИ, води също до благоприятен изход от заболяването (2).

Реканализация на обтурационните процеси настъпили в следствие на КД настъпва в 68% от случаите средно след 51 дни (31). Реканализация на една псевдооклузия или стеноза, предизвикани от дисекация може да настъпи в рамките на няколко часа или да продължи месеци до пълна нормализиране на хемодинамичните параметри и ултрасонографските патологични белези (3,31).

Прогнозата на каротидните дисекации може да бъде **много добра при ранно лечение** и предпазване от развитие на ИМИ (35). Пълна реканализация и нормализиране на каротидната артерия след КД настъпва в над 50% от случаите (19,35)

ТИА и ИМИ настъпват рядко като първи симптом на заболяването. При развитие на ИМИ, повече от половината от болните получават по типа на артерио-артериална емболия, тежък исхемичен мозъчен инфаркт в областта на средна мозъчна артерия и прогнозата е лоша (34).

ЛИТЕРАТУРА

1. Anson J., Crowell RM. Cervicocranial arterial dissection. Neurosurgery 1991; 29:89-96.
2. Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, et al. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection. Arch Neurol 2002; 59:549-553.
3. Ast G, Woimant F, Georges B, et al. Spontaneous dissection of the internal carotid artery in 68 patients. Eur J Med 1993; 2:466-472.
4. Barbour J, Castaldo JE, Rae-Grant AD et al. Internal carotid artery redundancy is significantly associated with dissection. Stroke 1994; 25:1201-1204.
5. Bartels E. Dissections of the carotid arteries. In color-coded duplex ultrasonography of the cerebral vessels. Stuttgart, New York: Schattauer, 1999; 78-80.
6. Bassetti C, Carruzzo A, Sturzenegger M, et al. Recurrence of cervical artery dissection. a prospective study of 81 patients. Stroke 1996; 27:1804-1807.
7. Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, et al. Carotid dissection with and without ischemic events. Neurology 2001; 57:827-832.
8. Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, et al. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. a series of 80 patients. Stroke 1995; 26:235-239.
9. Biousse V, Schaison M, Touboul PJ, et al. Ischemic optic neuropathy associated with internal carotid artery dissection. Arch Neurol 1998; 55:715-719.
10. Biousse V, Touboul PJ, D'Anglejan-Chatillon J, et al. Ophthalmologic manifestations of internal carotid artery dissection. Am J Ophthalmol 1998; 126:565-577.
11. Bogousslavsky J, Despland P-A, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. Arch Neurol 1987; 44: 137-140.

12. Boukobza M, Ast G, Reizine D, et al. Internal carotid artery dissection causes hypoglossal nerve palsy: CT, MRI, and angiographic findings. *J Neuroimaging* 1998; 8:244-246.
13. Desfontaines P, Despland PA. Dissection of the internal carotid artery: aetiology, symptomatology, clinical and neurosonological follow-up, and treatment in 60 consecutive cases. *Acta Neurol Belg* 1995; 95:226-234.
14. Eljamel MS, Hummehrey PR, Shaw MD. Dissection of the cervical internal carotid artery. The role of Doppler/Duplex studies and conservative management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:379-383.
15. Gardner DJ, Gosink BB, Kallmann CE. Internal carotid artery dissections: Duplex ultrasound imaging. *J Ultrasound Med* 1991; 10:607-614.
16. Gobert M, Mounier-Vehier F, Lucas C, et al. Cranial nerve palsies due to internal carotid artery dissection: seven cases. *Acta Neurol Belg* 1996; 96:55-61.
17. Grau AJ, Brandt T, Forsting M, et al. Infection-associated cervical artery dissection. three cases. *Stroke* 1997; 28:453-455.
18. Guillon B, Biousse V, Massiou H, et al. Orbital pain as an isolated sign of internal carotid artery dissection. a diagnostic pitfall. *Cephalalgia* 1998; 18:222-224.
19. Karacagil S, Hardemark HG, Bergqvist D. Spontaneous internal carotid artery dissection. review. *Int Angiol* 1996; 15:291-294.
20. Kumar SD, Kumar V, Kaye W. Bilateral internal carotid artery dissection from vomiting. *Am J Emerg Med* 1998; 16:669-670.
21. Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, et al. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology* 1996; 46:356-359.
22. Nelson EE. Internal carotid artery dissection associated with scuba diving. *Ann Emerg Med* 1995; 25:103-106.
23. Patel H, Smith RR, Garg BP. Spontaneous extracranial carotid artery dissection in children. *Pediatr Neurol* 1995; 13:55-60.
24. Peters M, Bohl J, Thomke F, et al. Dissection of the internal carotid artery after chiropractic manipulation of the neck. *Neurology* 1995; 45:2284-2286.
25. Perez EF, Gil PA, Garzon FJ, et al. Familial internal carotid dissection. *Neurologia* 1998; 13:247-249.
26. Rees JH, Valentine AR, Llewelyn JG. Spontaneous bilateral carotid and vertebral artery dissection presenting as a Collet-Sicard syndrome. *Br J Radiol* 1997; 70:856-858.
27. Ruiz J, Varona L, Martin-Gomez JJ, et al. Spontaneous internal carotid artery dissection as a cause of unilateral lower cranial nerve palsies. *Neurologia* 1995; 10:391-393.
28. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344:899-906.
29. Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995; 45:1517-1522.
30. Steinke W, Schwartz A, Hennerici M. Doppler colour flow imaging of common carotid artery dissection. *Neuroradiology* 1990b; 32:502-505.
31. Steinke W, Rautenberg W, Schwartz A, et al. Noninvasive monitoring of the internal carotid artery dissection. *Stroke* 1994; 25:998-1005.
32. Stringaris K, Liberopoulos K, Giaka E, et al. Three-dimensional time-of-flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography in carotid artery dissections. *Int Angiol* 1996; 15:20-25.
33. Sturzenegger M, Huber P. Cranial nerve palsies in spontaneous carotid artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:1191-1199.
34. Sturzenegger M. Spontaneous internal carotid artery dissection. Early diagnosis and management in 44 patients. *J. Neurol.* 1995; 242:231-238.
35. Sturzenegger M, Steinke W. Dissection of cervicocerebral arteries. *Therapeutische Umschau* 1996; 53:544-551.
36. Sturzenegger M. Ultrasound findings in spontaneous carotid artery dissection. The value of duplex sonography. *Arch Neurol* 1991; 48:1057-1063.
37. Sturzenegger M, Mattle H, Rivoir A, et al. Ultrasound findings in carotid artery dissection. Analysis in 43 patients. *Neurology* 1995; 45:691-698.
38. Treiman GS, Treiman RL, Foran RF, et al. Spontaneous dissection of the internal carotid artery: a nineteen-year clinical experience. *J Vasc Surg* 1996; 24:597-605.
39. Van den Berg JS, Limburg M, Kappelle LJ, et al. The role of type III collagen in spontaneous cervical arterial dissections. *Ann Neurol* 1998; 43:494-498.
40. Zuber M, Meary E, Meder JF, et al. Magnetic resonance imaging and dynamic CT scan in cervical artery dissections. *Stroke* 1993; 25:576-581.

Адрес за кореспонденция:

д-р Иван Стайков, д.м.

Главен асистент към Клиника по Неврология

УМБАЛ "Царица Йоанна"

ул. Бяло море 8

1527 София

Тел: 9432 571

E-mail: ivanstaiakov@hotmail.com

Обзор

ДЕМЕНЦИЯ И ДЕПРЕСИЯ В КЪСНАТА ВЪЗРАСТ - ДИАГНОСТИЧЕН ПРОБЛЕМ С НАРАСТВАЩА ЗНАЧИМОСТ ЗА ЛЕКАРСКАТА ПРАКТИКА

П. Атанасова¹, Р. Масалджијева², Н. Чалъкова¹

¹Клиника по неврология, Медицински Университет – Пловдив

²Клиника по психиатрия, Медицински Университет – Пловдив

SUMMARY

DEMENTIA AND LATE-LIFE DEPRESSION – A DIAGNOSTIC PROBLEM WITH INCREASING SIGNIFICANCE IN MEDICAL PRACTICE

P. Atanassova, R. Masaldjieva, N. Chalakov

The age over 65 is characterized by a higher rate of dementia and depression that are frequently unrecognized. The objective of this review is to present and to discuss the existing current views on recognition and differentiating dementia and depression in elderly – a problem with increasing significance in medical practice. Dementia can start with symptoms of depression and vice versa. To differentiate them several clinical and neuropsychological criteria could be used. The relationship between dementia and depression in old age has found different possible explanations in the hypotheses, analyzed in literature: Depression in elderly can be a forerunner of dementia; Depression is an early reaction of old age cognitive impairment; Depression causes an increase of cortisol levels, that could lead to a hippocampus atrophy and cognitive impairment; Treatment of depression can influence the onset of a dementia; Subcortical hyperintense lesions on MRI can be connected with late depression. There is no consensus on the relationship between dementia and depression in elderly but the review provide evidences that depression-related cognitive dysfunction in old age is not a pseudodysfunction.

Conclusion is made that dementia and depression in elderly have similar, but not the same pathogenetic mechanisms and elderly patients with depression have to be carefully examined.

Key words: dementia, late-life depression, differential diagnosis

РЕЗЮМЕ

Възрастта над 65 г. се характеризира с висока честота на деменция и депресия, които често остават неразпознати. Цел на този обзор е да представи и да обсъди съществуващите актуални схващания за разпознаването и диференцирането на деменцията и депресията в късна възраст – един проблем с нарастваща значимост за лекарската практика. Деменцията може да започне със симптоми на депресия както и обратното. За тяхното диференциране могат да се използват редица клинични и невропсихологични критерии. В литературата се анализират различни хипотези, намиращи обяснение на отношението между деменцията и депресията в старческа възраст: Депресията в късна възраст може да бъде предвестник на деменция; Депресията е ранна реакция на когнитивните нарушения в късна възраст; Депресията води до увеличаване на кортизолите нива, което може да доведе до атрофия на хипокампа и когнитивни нарушения; Лечението на депресията може да

повлияе началото на деменция; Субкортикалните хиперинтензни лезии на МРТ могат да бъдат свързани с депресията в късна възраст. Липсва консенсус за отношението между деменцията и депресията в късна възраст, но в обзора са представени някои аргументи за това, че свързаната с депресия когнитивна дисфункция в късна възраст не е псевдогисфункция. Прави се извод, че деменцията и депресията в късна възраст имат сходни, но не и еднакви патогенетични механизми и че възрастните пациенти с депресия трябва да бъдат внимателно изследвани и за деменция.

Ключови думи: деменция, депресия в късната възраст, диференциална диагноза

През последните десетилетия, с увеличаване продължителността на човешкия живот, нарастна относителният дял на популацията с възраст над 65 години. Успоредно с това се увеличи заболяемостта от деменция и депресивни разстройства.

Терминът деменция се използва по-скоро за описание на група от симптоми (дементен синдром), отколкото за специфично заболяване. Съществуват повече от 100 заболявания и състояния, които водят до органични мозъчни увреждания и могат да причинят деменция (36, 38).

Дементният синдром се проявява главно в късна възраст (над 65 год.) със снижение на преморбидните интелектуално-когнитивни и паметови функции при запазено ясно съзнание и вторично нарушени емоционални и поведенчески функции.

Депресията се проявява с понижено настроение, загуба на интереси и на способността за изживяване на радост или удоволствие; намаление на енергията; повишена уморяемост и спад на активността. Други чести симптоми са: нарушение на вниманието, понижена самооценка, идеи за виновност, мисли или действия за самоубийство, нарушен сън и апетит (1, 35).

Сред хората с деменция в късна възраст често се срещат депресивни синдроми, различни по вид и честота, самостоятелни или съпътствани от други заболявания. В извадка хоспитализирани пациенти с деменция, болестността от депресия е между 25 % - 52 % (5), а при амбулаторни пациенти - от 5 % до 38 % (21). Между 40 % и 60 % от пациентите, преживяли мозъчен инсулт (2) и между 5 % и 70% от пациентите с Паркинсонова болест (32) развиват различни депресивни синдроми. Наличието на депресия с когнитивен дефицит повишава риска за развитие на деменция два-три пъти, като на първо място е деменцията при болестта на Алцхаймер (10). Раздразнителност, ажитаия или агресивност, придружавани от потиснато настроение се откриват при 81% от пациенти, страдащи от болест на Алцхаймер.

Болестта на Алцхаймер е най-честият тип деменция. Открива се в 50 до 80% от лицата с установени дементни нарушения в различните клиничко-патологични групи. Значимо по-малък е относителният дял на останалите видове деменции в късна възраст - Lewy body dementia (20%), смесена деменция (болест на Алцхаймер и съдова деменция - 10%), съдова деменция (5%) и т.н. (23).

Различните популационни проучвания намират болестност от депресия в късна възраст между 1 % и 20 % (15, 27). Болестността от депресия е свързана с понижени показатели на качеството на живот (11, 13) и с повишен суициден риск (30).

В първичната лекарска практика, депресията и деменцията в късната възраст често остават неразпознати. Установено е, че 60 % от пациентите с депресия, консултирани от семейни лекари са получили неправилна диагноза и лечение, а проявите на деменция се приемат за прояви на нормално стареене, съответни на редицата метаболитни промени, които настъпват в застаряващия мозък (7). Лекарите на първична лекарска практика, добре запознати с най-честите и значими соматични заболявания на пациентите над 65 год. възраст (сърдечно-съдови, дегенеративни, неоплазмени, ендокринни, недимични, генетични и др.), първи се срещат и се налага да "разпознават" (най-общо) проявите на нормално, наричано още "физиологично" стареене, от болестните отклонения при деменция и депресия. Често се търси от пациента или от лекаря соматично обяснение на оплакванията (напр. при съпътстващо органично мозъчно заболяване). В значим брой, оплакванията на пациентите, дискретно пазени дълго време от самите тях или от техните родственици, отговарят на анамнестичните данни при пациенти с деменция или депресия.

Цел на настоящия обзор е да представи актуални становища от литературата във връзка с познаването и диференцирането на деменция и депресия в късна възраст - нарастващ по значимост диагностичен проблем за лекарската практика и източник на диагностични грешки и неточно терапевтично поведение.

Най-общо, според сравнителни проучвания, клиничната характеристика на депресията се представя със спад на настроението, тревожност, песимистично мислене, суицидна нагласа, хипохондрични и соматични симптоми, дефицит в сферата на вниманието и в заучаването на нова информация. Липсват пропуски в припомнянето на вече запамената информация. В ранните етапи на деменция, пациентът често реагира със симптоми на депресия, но вниманието му и способността да заучава нова информация са без отклонения. Влошава се обаче възпроизвеждането на вече запаменатата информация, особено при отложено възпроизвеждане (40).

Диференциацията на деменция от депресия в късна възраст се усложнява от възможността деменцията да започне с депресивни симптоми, особено при отсъствие на ясно изразен когнитивен дефицит (нарушения във вниманието, речта, ориентацията, зрително-пространствените и оперативни функции, моторния контрол и праксиса). В късна възраст, лекуваните за депресия лица в 25 % - 30 % впоследствие получават диагноза прогресираща деменция (10). Депресията също може да започне като деменция. За такива случаи в амбулаторната и клинична практика често се използва категорията "псевдодеменция" или "свързана с депресия когнитивна дисфункция" (depression-related cognitive dysfunction) (24, 36, 51) - пациентът покрива диагностичните критерии за депресия и има вече отчетен когнитивен дефицит с Mini mental state examination (MMSE) или с друг тест.

Редица клинични и невропсихологични критерии диференцират деменция от т.нар. псевдодементен синдром при депресия. Първоначално, депресивната псевдодеменция "се представя" клинично с промени в настроението. Пациентът не сътрудничи или пропуска субтестове при MMSE. Афазни нарушения не се установяват. Губи се способността за преживяване на удоволствия в живота. Обратно, при деменция първи възникват когнитивните нарушения. Настроението често е лабилно. Пациентът сътрудничи при изследване с MMSE, но не е точен. Често се срещат афазни нарушения, но все още има неща от живота, на които той се радва и които му дос-

тавият удоволствие (39).

Пациентите с псевдодеменция (при депресия) често отказват да се подложат на когнитивна оценка като съзнават своите паметови нарушения. При пациентите с деменция такава критичност по-често липсва (38).

Невропсихологичното изследване е особено полезно за диагнозата и диференциалната диагноза на депресия и деменция, но е с недоказана значимост при по-леките форми на депресия и при минималните когнитивни разстройства. Затруднения има и при тежко депресивните пациенти, при които невропсихологичното изследване показва флукуация на вниманието и мотивацията, а получените резултати се интерпретират трудно. Преморбидната степен на образование, местоживеенето, по-високият преморбиден коефициент на интелигентност и функционални способности също оказват влияние. Възможно е тези пациенти да "компенсират" дефицита при местване.

Редица хипотези правят опити да обяснят връзката между депресия и деменция в късната възраст:

Депресията в късна възраст е чест предвестник на деменция. Първоначално диагностицираните пациенти с депресия, в не малък брой случаи, развиват деменция. Тази хипотеза се поддържа от проучвания, при които депресията е възникнала във време, близко до началото на някакъв вид деменция. Тъй като патологичните промени при дементните синдроми могат да започнат години и десетилетия преди клиничния старт на самите синдроми (8), става разбираемо, защо депресията може да бъде много ранна, продромална клинична находка на деменция. Ако депресията е продром на болестта на Алцхаймер, може да се очаква, че при по-възрастните хора с депресия има вероятност за развитие на субклинична невропатология от Алцхаймеров тип. Съществуват данни (за малък брой случаи), според които депресията е продром на болестта на Алцхаймер. Възможен механизъм е засягане на норадренергичните неврони - променлива находка при болестта на Алцхаймер. Това увреждане е свързано и с наличната депресия (52).

Разновидност на първата хипотеза е разглеждането на депресията в късна възраст като продром на съдова деменция. Има описани случаи, при които депресията предшества съдова деменция (4, 17). Тези данни се подкрепят от магнитнорезонансни находки в бялото мозъчно вещество, съответстващи на мозъчно-съдова болест при пациенти с депресия, които имат и когнитивни разстройства (34). Nickie I и съавт. (18) също намират при депресивни пациенти промени в бялото мозъчно вещество, и твърдят, че при тях е възможно (с голяма вероятност), да се развие съдова деменция. Известно е също, че съдовите рискови фактори имат вече доказана значимост в развитието на болестта на Алцхаймер (46).

Рисковите фактори за депресия и деменция са често срещани сред популацията в късна възраст, но обичайно потвърдените рискови фактори за депресия (17, 20, 21, 48) слабо се припокриват с тези при съдова деменция и при болестта на Алцхаймер. Единствено изключение прави предшестващият съдов терен при възрастни пациенти. Той повишава риска не само за съдова деменция, но и за депресия, тъй като депресията е обичайна находка при хора с инвалидизиращо заболяване от различен вид.

Депресията често е ранна реакция на когнитивните нарушения при възрастни пациенти. Пациентите с деменция, когато осъзнаят загубата на някои свои преморбидни способности, реагират с депресия (6).

Редица проучвания потвърждават факта, че възрастните хора, които имат оплаквания от влошаване на паметта, могат да развият деменция с по-голяма вероятност от възрастни пациенти без паметови нарушения (20).

За период от три години Ritchie и съавт. (37) проследяват 397 лица на възраст над 65 години с депресивна симптоматика и субклинична когнитивна дисфункция. По време на проучването деменция развиват 16% от пациентите. Профилът на наблюдаваните депресивни симптоми съдържа: изразена ажитираност, забавена моторика и незначителна афективна симптоматика. Този клиничен профил се проявява по-често при пациентите паралелно с по-изразено намаление на регионалния мозъчен кръвен ток в левия темпорален дял, отколкото при пациенти с болест на Алцхаймер, но без депресивни симптоми. Според авторите при деменция в късната възраст се срещат различни профили от депресивни синдроми, чиято клинична диференциация е значима, т.е. необходима.

Депресията може да направи явни клиничните прояви на дементния синдром. Болестта на Алцхаймер и съдовата деменция могат да се представят като етапи от продължителен патологичен спектър, включващ различни степени на невронална загуба с дълъг предклиничен период. Деменцията става явна при достигане на някакъв праг на невронална загуба. Тази хипотеза обяснява защо индивиди, които са по-образовани, по-интелигентни и с по-голям обем мозъчно вещество, имат по-нисък риск за болест на Алцхаймер. При тях изброените фактори са индикатори за по-голям мозъчен резерв (43). Депресията може да не повлияе патологичния процес при болестта на Алцхаймер и при съдовата деменция, но може да се отчете като рисков фактор за деменция, тъй като намалява прага за появата на деменция, т.е. депресията във времето "се усложнява" от значим за пациента в късна възраст когнитивен дефицит (9). Индивидите с по-голям мозъчен резерв могат в по-голяма степен да компенсират невроналната загуба и излягат деменция в по-късна степен на развиващата се мозъчна патология.

Депресията води до увреда на хипокампа чрез задвижване на патогенетични механизми от глюкокортикостероидна каскада (42). В отговор на стресорите, мозъкът стимулира адrenalната кора да секретира глюкокортикоиди. С повишаване на циркулиращите енергийни субстрати, глюкокортикоидната секреция подготвя тялото за справяне със стресорите. Рецепторите в хипокампа отчитат повишени нива на глюкокортикоиди и съответно инхибират по-нататъчната им секреция. Когато секрецията на глюкокортикоиди е продължителна се стига до токсичен ефект върху хипокампа. От друга страна, с напредване на възрастта, глюкокортикоидните рецептори в хипокампа намаляват. Загубата им води до нарушаване на функцията "инхибиция" по пътя на обратната връзка и до напредваща увреда на хипокампа. Повечето данни в подкрепа на тази хипотеза, идват от проучвания, проведени с животни. Единични са проучванията, проведени върху хора. Lipien и съавт. (29) измерват за 5 год. период кортизолите нива при възрастни пациенти и ги отнасят към състоянието на тяхната памет и измерения обем на хипокампа. Установяват, че при хората с високи и нарастващи кортизолите нива паметта се влошава и хипокампалната атрофия напредва. Участниците в това проучване не са имали клинично проявени нито депресия, нито деменция.

Направени са предположения и заключения в подкрепа на патогенетичната връзка между депресия и деменция в късната възраст.

От друга страна, както при някои пациенти с депресия (45), така и при пациенти с болест на Алцхаймер, атрофията на хипокампа е една от ранните морфологични мозъчни промени (19).

Тези и други наблюдения предполагат, че депресията и деменцията представляват само две различни времеви точки в континуума на заболяване, причинено от дисрегулацията на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос (29). Изказана е хипотеза, **че депресията води до повишаване на кортизоловите нива, а продължителната експозиция на високи кортизолови нива води до хипокампална атрофия и когнитивен дефицит.** Когато хипокампалната атрофия стане “гостатъчно” тежка, индивидът с деменция се квалифицира като необратимо дементен.

Малко са данните, които директно тестват тази хипотеза, тъй като още не е доказана връзката между дисрегулацията на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос и хипокампалната атрофия при депресивни пациенти (34, 44).

Антидепресантите, бензодиазепините и електроконвулсивната терапия, използвани за лечение на депресия, са рисков фактор за развитие на деменция. Когато заболяването е деменция, а провежданото лечение е за депресия, то дементният синдром се повлиява негативно. Приложението на антидепресанти, които имат антихолинергични свойства засилва степента на обърканост и влошава паметта (35).

Най-вероятно депресията в късна възраст има многофакторна патогенеза, която включва на първо място цереброваскуларните рискови фактори и субкортикалните хиперинтензни лезии (СХЛ), установени на T2 магнитно резонансно изобразяване със значима етиологична и/или прогностична стойност. Субкортикалните хиперинтензни лезии (зони на повишен сигнал) в субкортикалното сиво мозъчно вещество, в дълбокото бяло мозъчно вещество, и перивентрикуларните райони се смятат за обичайна находка при възрастни пациенти с депресия (4, 26, 49) или се приемат за предвестник на депресия (16, 47). Има данни, които свързват депресията в късната възраст с наличие на по-тежко изразени лезии в базалните ганглии (48) и в дълбокото бяло мозъчно вещество (26). Проследени за период от 2 години при пациенти с депресия, хиперинтензните лезии са в корелация с изхода от депресията. При всяко увеличение със 100% на честотата на СХЛ, се отчита 7 пъти по-висок риск за неблагоприятен изход от депресия. Всяко нарастване на обема на СХЛ с 1 % води до 7 % по-висок риск за неблагоприятен изход от депресия. Очевидно обемът на лезиите в бялото мозъчно вещество в даден момент е с ограничена предсказваща стойност, но тя може да стане значима, ако се появи тенденция лезиите да нарастват (50).

В късна възраст СХЛ способстват за развитие на депресия чрез прекъсване на фронталните кортикални/субкортикални невронни кръгове и принадлежащите им невротрансмитерни системи (25). Предлага се хипотеза за т.нар. “съдова депресия” (4). Водещи характеристики при нея са клиничните и /или лабораторни данни за мозъчно-съдова болест и депресия с късно начало (над 65 год. възраст), или депресия с ранно начало у пациенти, при които клиничният ход на депресията се променя с появата на МСБ. MacFall (31) докладва, че тежестта на депресията при възрастни пациенти е свързана

с лезии в медиалния орбитален регион. Проучванията на O'Brien (33) доказват наличието на повече исхемични лезии в дорзопатералната префронтална мозъчна кора при възрастни пациенти с депресия в сравнение с възрастово подбрани контроли без депресия.

Началото на депресия при налична мозъчносъдова патология е значимо свързано с по-напредналата възраст (41), с проява на по-силно изразена апатия и по-слабо изразена вина (3, 25), с по-голяма изпълнителна неспособност (25) и с по-тежък когнитивен упадък (40).

Според други проучвания рисковите фактори за СХЛ не са ясно диференцирани. Болестността от СХЛ и тяхната тежест нарастват с възрастта (28), но нарастваща по честота и тежест е и артериалната хипертония, както и на много други цереброваскуларни рискови фактори (12).

Само анамнезата за депресия при пациенти в късна възраст е вече фактор, който повишава риска за съдова деменция 2,14 пъти (15). Рискът от развитие на деменция е по-висок при пациенти с преживян инсулт, а депресията може да бъде маркер на ефекта от преживян инсулт. Въпросът дали депресията значимо повишава риска от съдова деменция, все още се нуждае от аргументиран отговор. Най-вероятно този отговор ще дадат бъдещи проучвания.

У пациенти с депресивни епизоди често се намират когнитивни нарушения (3), а когнитивните нарушения имат прогностична стойност за развитие на деменция, независимо от временното им заличаване при успешно лечение на депресивните епизоди. Сравнявани са тежко депресивни пациенти (според изходните скали за депресия) без деменция, с тежко депресивни пациенти, но с “обратима” деменция. В резултат на лечението на депресия в група пациенти с “обратима” деменция, стойността на MMSE при приемането е била 18 т., а при изписването – 26 т. При депресивните пациенти без деменция стойността на MMSE е била 27 т., както при постъпването, така и при изписването. И в двете групи е отчетено отлично клинично повлияване на депресията. Проследени през равни интервали от време (за 34 месеца), пациентите от групата с депресия и обратима деменция (43 %) развиват необратима деменция значимо по-често от пациентите само с депресия без деменция (12%). Анализът на преживяемостта показва, че групата с депресия и “обратима” деменция има 4,69 пъти по-висока вероятност да развие необратима деменция във времето, в сравнение с групата пациенти само с депресия и без данни за когнитивни нарушения в началото на проучването.

Следователно, пациентите в късна възраст, които имат депресия, съчетана с “обратима” деменция са хетерогенна съвкупност с различен дългосрочен изход на заболяването, което често прогресира до необратима деменция (24). Тези данни внушават, че няма нищо “псевдо” в “подобния” на деменция синдром, с който често се категоризират възрастни пациенти.

Деменцията и депресията в късна възраст са свързани със значително функционално инвалидизиране. Инвалидизацията се състои в нарушение на основните ежедневни дейности (basic activities of daily living – BADL) или инструменталните ежедневни дейности (instrumental activities of daily living – IADL). BADL включват основни дейности по самоподдържане на тоалета, лична хигиена, къпане, обличане (22). IADL включват аспекти от функционирането в домашни условия – приготвяне на храна, домакинска работа, работа на дгвора, справяме с финанси; социално функциониране – гледане на деца, разходка

в двора и околните места, пазаруване; физическа способност - ходене на определено разстояние, качване и слизане по стъбци (27). У възрастни пациенти с депресия зязягането на BADL и IADL е значимо (13, 48). Намерени са значими корелации между обема на лезиите в бялото мозъчно вещество и нарушенията в IADL, без зависимост от възраст, пол и тежест на депресията. Обемът на лезиите в сивото мозъчно вещество също е свързан с нарушенията в IADL, но корелацията не е значима след отчитането на останалите фактори. В мултивариантни модели обемът на лезиите в сивото и бялото мозъчно вещество не е свързан значимо с нарушения в BADL.

Възрастни пациенти с депресивни симптоми, проследени за период от 3 години, развиват с по-голяма вероятност болест на Алцхаймер, когато имат на изходно ниво "мотивационни симптоми" (загуба на интерес, загуба на енергия и затруднения с концентрацията), а не "симптоми на настроението" (7). Субективното забавяне на мисленето и депресивното настроение при възрастни пациенти са симптоми, които предсказват болест на Алцхаймер без връзка с по-високото ниво на образование. Субективното забавяне на мисленето може да е "мотивационен симптом", а депресивното настроение явно не е такъв симптом (14). Следователно от ограничените налични данни не може да се изведе специфичен профил от депресивни симптоми, които със сигурност предшестваат деменцията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деменцията и депресията в късна възраст, са заболявания, които със своята доказана честота и тежки човешки и медико-социални последици, все по-наложително изискват вниманието на семейния лекар за тяхното навременно, най-общо разпознаване и насочване към специалист (невролог, психолог, психиатър).

В късна възраст депресията и деменцията се диференцират трудно. Депресията е чест предвестник на различни дементни синдроми, чиято клинична манифестация следва години или десетилетия след старта на органичното мозъчно заболяване.

Ранната реакция при възрастните пациенти, които губят своите преморбидни способности е депресия, представена от различни, неспецифични депресивни профили. Те налагат клинична, невроеобразяваща, невропсихологична, лабораторна и др. диференциация, както и лечение от специалист.

Когато в късна възраст, заболяването деменция се лекува погрешно за депресия, е възможно специфичното лечение да повлияе негативно дементния синдром, като задълбочи паметовите нарушения и повиши степенята на обръкканост.

Установените досега медиаторни, морфологични, етиологични, клинични и невропсихологични абнормности у възрастни пациенти с депресия и/или деменция, предполагат сходни, но не напълно съвпадащи патогенетни механизми в континуума от развиващи се болестни процеси в застаряващия мозък. Тяхната диференциация е бавен и труден процес, който подлежи все още на задълбочени, скъпо струващи проучвания.

В България, на този етап, проблемът **депресия и деменция в късна възраст** освен за специалистите невролози, психолози и психиатри, се налага да стане разрешим диагностичен проблем за първичната лекарска практика.

Самата анамнеза за депресия в късната възраст, старателно събрана от семейния лекар, може да се приеме

за фактор, който повишава риска от развитие на деменцията двукратно и налага изследване на пациента, както за профила и тежестта на депресивния синдром, така и за деменцията. Този подход ще позволи пациентите да получат навреме необходимото лечение, процесът на инвалидизиране да се забави и по-дълго време да се съхрани преморбидното им качество на живот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международна класификация на болестите, X ревизия (МКБ-10), Глава V: Психични и поведенчески разстройства, София, Национален център за комплексно изследване на човека, 1998, стр. 104
2. Agrell, D., Dehlin, O. Depression in stroke patients with left and right hemisphere lesions. A study in geriatric rehabilitation inpatients. *Ageing Clin Exp Res.* 1994, 6, 49-56
3. Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C. et al. The course of geriatric depression with "reversible dementia": A controlled study. *Am J Psychiatry*, 1993, 150, 1693-1699
4. Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C. et al. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54, 915-922
5. Ballard, C.G., Bannister, C., Oyebo, F. Review: Depression in dementia sufferers. *Int J of Geriatr Psychiatry*, 1996, 11, 5007-50015
6. Basuk, S.S., Berkman, L.F., Wypij, D. Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Archives of General Psychiatry*, 1998, 55, 1073-1081
7. Berger, A.K., Fratiglioni, L., Forsell, Y. et al. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology*, 1999, 53, 1998-2002
8. Braak, H., Braak, E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of Aging*, 1997, 18, 351-357
9. Christensen, H., Griffiths, K., Mackinnon, A. et al. A quantitative review of cognitive deficit in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of International Neuropsychological Society*, 1997, 3, 631-651
10. Devanand, D.P., Sano, M., Tand, M.X. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry*, 1996, 53, 175-182
11. Doraiswamy, P.M., Khan, Z.M., Donahue, R.M. et al. The spectrum of quality of life impairments in recurrent geriatric depression. *J Gerontol, Ser A, Biol Sci Med Sci*, 57, 2002, 2, 134-137
12. Fazekas, F., Niederkorn, K., Schmidt, R., et al. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurement, and cerebrovascular risk factors. *Stroke*, 1998, 10, 1285-1288
13. Femia, E.E., Zarit, S.H., Johansson, B.J. The disablement process in very late life: a study of the oldest-old in Sweden. *Gerontol B Psychol Sci Soc*, 2001, 56, 12-23
14. Geerlings, M.I., Schmand, B., Braam, A.W., et al. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J of the Am Ger Society*, 2000, 48, 1092-1097
15. Gottfries, C.G. Late-life depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251, 2001, 2, 1157-1161
16. de Groot, J.C., de Leeuw, F.E., Oudkerk, M., et al. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 2000, 11, 1071-1076
17. Hebert, R., Lindsay, J., Verreault, R. Vascular dementia. Incidence and risk factors in the canadian study of health and aging. *Stroke*, 2000, 31, 1487-1493
18. Hickie, I., Scott, E., Wilhelm, K., et al. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with severe depression: a longitudinal evaluation. *Biological Psychiatry*, 1997, 42, 367-374
19. Jack, C.R., Peterson, R.C., Xu, Y.C. Prediction of Alzheimer's disease with MRI based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 1999, 52, 1397-1403
20. Jorm, A.F., Christensen, H., Korten, A.E., et al. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychological Medicine*, 2001, 31, 441-449
21. Katona, C.L.E. Depression in old age. Chichester: Wiley, 1994, 29-41
22. Katz, S., Fort, A.B., Moscovitz, R.W. 1963. Studies of illness in the aged: the index of ADL, a standardized measure of biological and psychological function. *JAMA*, 1963, 187, 914-919
23. Kawas, C., Gray, S., Brookmeyer, R., et al. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of aging. *Neurology*, 2000, 54, 2072-2077
24. Kiloh, L.G. Pseudodementia. *Acta Psychiatr Scand*, 1961, 37, 336-351
25. Krishnan, K.R.R., Hays, J.C., Blazer, D.G. MRI defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 154, 1997, 4, 497-501
26. Kumar, A., Bilker, W., Jjin, Z., et al. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 22, 264-274
27. Lawton, M.P., Brody, E.M. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-186
28. Liao, D., Cooper, L., Cai, J., et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: The ARIC study. *Neuroepidemiology*, 16, 1997, 3, 149-162
29. Lupien, S., Nair, N.P.V., Briere, S., et al. Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Reviews in neuroscience*, 1999, 10, 117-139
30. Lynch, T.R., Johnson, C.S., Mendelson, T., et al. Correlates of suicidal ideation among an elderly depressed sample. *J Affect Disord*, 1999, 56, 9-15
31. MacFall, J.R., Payne, M.E., Provenzale, J.E., et al. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry*, 49, 2001, 9, 803-806
32. Mayeux, R., Stern, Y., Rosen, J. Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. *Neurology*, 1981, 31, 645-650
33. O'Brien, H.J.T., Ames, D., Schweitzer, I. White matter changes in depression and Alzheimer's disease: a review of magnetic resonance imaging studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 11, 681-694
34. O'Brien, J.T., Ames, D., Schweitzer, I., et al. Clinical and magnetic reso-

nance imaging correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 1996, 168, 679-687

35. Reynolds III, C.F., Alexopoulos, G.S., Katz, I.R., et al. Chronic depression in the elderly: approaches for prevention. *Drugs Aging*, 18, 2001, 7, 507-514

36. Recognition and Initial Assessment of Alzheimer's Disease and related Dementias. Rochelle, US Department of Health and Human Services, 1996, p. 61

37. Ritchie, K., Gilham, C., Le Desert, B. Depressive illness, depressive symptomatology and regional cerebral blood flow in elderly people with subclinical cognitive impairment. *Age&Aging*, 28, 1999, 4, 385-391

38. Ron, M.A., Toone, B.K., Gerralda, M.E., Lishman, W.A. Diagnostic accuracy in presenile dementia. *Br J Psychiatry*, 1979, 134, 161-168

39. Roose, S.F., Devavand, D.P. The interface between dementia and depression. Martin Dunitz Ltd, 1999, 17-21

40. Sackeim, H.A., Steif, B.L. The neuropsychology of depression and mania. In: Georgotas A, Cancro R, eds. *Depression and Mania*. New York: Elsevier, 1988, 265-289

41. Salloway, S., Malloy, P., Kohn, R., et al. MRI and neuropsychological differences in early- and late-life onset geriatric depression. *Neurology*, 46, 1996, 6, 1567-1574

42. Sapolsky, R.M., Krey, L.C., McEwen, B.S. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticosteroid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 1986, 7, 284-301

43. Schofield, P. Alzheimer's disease and brain reserve. *Australasian Journal of Aging*, 1999, 18, 10-14

44. Shah, P.J., Ebmeier, K.P., Glabus, M.F., et al. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression: controlled magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry*, 1998, 172, 527-532

45. Shelton, Y.L., Sanghavi, M., Mintun, M.A., et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, 5034-5043

46. Skoog I. Vascular aspects of Alzheimer's disease. *J of Neural Transmission*,

2000, 59, 37-43

47. Steffens, D.C., Krishnan, K.K.R. 1998, Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classifications, and future directions. *Soc Biol Psychiatry*, 43, 705-712

48. Steffens, D.C., Helms, M.J., Krishnan, K.K.R., et al. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*, 1999, 30, 2159-2166

49. Taylor, W.D., MacFall, J.R., Steffens, D.C., et al. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Progr in Neuropsychopharmacol&Biol Psych*, 2002, 27, 539-544

50. Taylor, W.D., Steffens, D.C., MacFall, J.R., et al. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60, 1090-1096

51. Wells, C.E. Pseudodementia. *Am J Psychiatry*, 1979, 136, 895 - 900

52. Zubenko, G.S. Neurobiology of major depression in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 2000, 12, 217-230

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пенка Атанасова, д.м.

Клиника по неврология

Медицински университет

Бул. "Васил Априлов" №15 А, 4000 Пловдив

Тел.: 0888 83 73 52, 602 477

Fax: + 359 32 62 32 54

e-mail: pp_atanassova@yahoo.com

Обзор

FROVATRIPTAN – ФАРМАКОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ И ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ

Иво Райчев

Медицински Университет – София

СБАЛНП "Св. Наум" – 4 км

SUMMARY

FROVATRIPTAN – PHARMACOLOGICAL PROFILE AND CLINICAL EFFICACY

Dr. Ivo Raychev, PhD

Frovatriptan, a new serotonin receptor agonist developed for the acute treatment of migraine, has high affinity for 5-HT_{1B/1D} receptor subtypes. A long terminal elimination half-life (26 hours) is a distinctive pharmacokinetic feature of frovatriptan which appears to be independent of dose, age, gender and renal function. A single oral dose of frovatriptan 2.5 mg was effective in the acute treatment of migraine providing meaningful relief within 2 hours to approximately twice as many recipients as placebo in several double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials, including more than 20 000 attacks. Consistent relief of migraine symptoms was achieved in patients who treated a number of consecutive attacks with frovatriptan and the incidence of 24-hours migraine recurrence was reduced.

Frovatriptan was well tolerated in all clinical trials, with the overall incidence of adverse events occurring with frovatriptan 2.5mg only slightly higher than reported with placebo. Mild to moderate fatigue, nausea and paraesthesia were the most commonly reported drug-related adverse events.

Key words: clinical efficacy, frovatriptan, pharmacological profile.

РЕЗЮМЕ

Frovatriptan представлява новосинтезиран серотонинов агонист с висок афинитет към 5-HT_{1B/1D} рецепторните субтипове. Медикаментът притежава удължен плазмен полуживот и елиминация (26 часа) и тази фармакокинетична особеност е независима от доза, въз-

раст, пол и функционално състояние на бъбреците.

Проведените двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, включващи анализ на терапевтичното въздействие на повече от 20 000 мигренни атаки показват, че еднократната доза от 2,5 mg Frovatriptan повлиява главоболието в рамките на 2 часа два пъти по-ефективно в сравнение с плацебо. Тази доза на медикамента редуцира в значителна степен възвръщането се главоболие през следващия 24 часов период.

Frovatriptan притежава много добра поносимост и страничните му нежелани ефекти като обща умореност, загене и парестезии са незначително по-високи в сравнение с плацебо.

Ключови думи: клинична ефективност, Frovatriptan, фармакологичен профил.

Мигрената е широко разпространено заболяване, засягащо приблизително 6% от мъжете и 15-18% от жените (13). Интензитетът на главоболието и на съпътстващите симптоми, както и честотата на пристъпите варират в широк диапазон, но те винаги нарушават ежедневната дейност и качеството на живот на страдащите от мигрена. Това обуславя усилията на фармацевтичните лаборатории в разработването на нови медикаменти, повлияващи ефикасно острата мигрена атака.

Поредният представител на групата на триптаните – Frovatriptan е синтезиран през 1993 г. и представлява тетрахидрокарбазолов дериват с подчертан селективен афинитет към 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} и 5-HT_{1F} рецепторите (6, 14). Стимулирането на тези три подтипа серотонинови рецептори предизвиква вазоконстрикция

на интракраниалните артерии, редукция на кръвния ток, затваряне на артерио- венозните анастомози, блокиране на стимулирането на тригемино- васкуларната система с инхибиране на отделянето на невропептиди и прекъсване на централното разпространяване на ноцицептивни импулси (9, 14). Всичко това обуславя прекратяването на мигренната атака.

Освен това Frovatriptan притежава висока ефективност спрямо рецепторните субтипове 5-НТ 1А и 5-НТ 7 (6). Стимулирането на 5-НТ 1А рецепторите редуцира някои от съпътстващите мигренния пристъп симптоми като гадене, брадикардия и артериална хипотония. 5-НТ 7 рецепторите участват в дилатацията на коронарните артерии и тяхното активиране намалява възможността за поява на някои нежелани странични явления от прилагането на триптаните – тежест в гърдите, опресия в сърдечната област, стенокардни пристъпи (5).

Frovatriptan е с ниска активност спрямо 5-НТ 1Е, 5-НТ 2А, 5-НТ 2С, D1, D2 и D3, алфа-1-адренергичните и хистамин Н 1 рецепторите (4, 6).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Еднократният орален прием на 2,5 mg Frovatriptan предизвиква средна абсолютна бионаличност от 22,1% при здрави доброволци- мъже и 29,6% - при жени. Средната максимална концентрация в кръвта (C_{max}) е 4,2 мкг/л при мъжете и 7,0 мкг/л при жените, а времето за достигане на C_{max} (t_{max}) – респективно 2,3 и 3,0 часа. Тези разлики обаче не са причина за полово-зависимо съобразяване на дозата на Frovatriptan, тъй като 2,5 mg от медикамента са еднакво ефективни и при двата пола (2, 6).

Интравенозното прилагане на 0,8 mg Frovatriptan води до широкото му разпространение в цялото тяло с дистрибуционен коефициент 4,2 л/кг при мъжете и 3,0 л/кг при жените. Свързването му с плазмените протеини е лимитирано до 15%.

Стабилност в плазмената концентрация на Frovatriptan (steady-state) се достига около 2 часа след орален прием на 2,5 mg от медикамента, а времето на плазмен полуживот (t_{1/2}) е около 25 часа и не зависи от дозата, начина на приложение, пол, възраст, бъбречни и чернодробни увреди или от съвместната му употреба с контрацептиви, ергогамин, пропранолол и моклобемид (2, 6).

Frovatriptan се метаболизира първично от цитохром 450 – СYP 1 A2 изоензима, а се елиминира чрез черния дроб и бъбреците. Фармакокинетиката на медикамента не се променя сигнификантно от наличието на чернодробни или бъбречни нарушения (2, 3). Това най-вероятно е обусловено от възможността функционалният дефицит на единия орган да бъде успешно компенсирани от екскреторните възможности на другия (2, 4). Около 33% от медикамента се отделя чрез урината, а 66% - чрез фекалиите, основно в непроменена форма или като гезметилирани или хидролизирани метаболити (6).

Абсорбцията, бионаличността и елиминирането на Frovatriptan не са показали зависимост от употребата на алкохол в умерени количества (3, 6).

КЛИНИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ

Ефектът от лечението с Frovatriptan е оценяван в няколко двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани изследвания и в едно несравнително катамнезно проучване. Общият брой на пациентите е над 7600, а ле-

куваните остри мигренни атаки са над 20 000. Медикаментът е прилаган обичайно в доза от 2,5 mg от един до три пъти за 24 часа. Отчитани са (10, 11, 12, 16, 17):

Процентът от пациентите, при които главоболието е намаляло от силно или умерено до слабо или липсващо, съгласно критериите на International Headache Society.

Времето от приема на медикамента до началото на значима редукция на болката в рамките на 2 часа.

Времето от приема на медикамента до пълното изчезване на болката.

Степената на повлияване на болката в 4 часов интервал (в някои от проучванията- 10, 16)

Възвръщане на болката в интервал от 24 часа.

Необходимост от допълнително поддържащо и симптоматично лечение

СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

В две от двойно-слепите рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания (10, 16), обхващащи 1442 пациенти е анализирана терапевтичната ефективност на различни дози Frovatriptan – 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg и 40 mg. Всички дозировки са били статистически значимо (р по-малко от 0,05) по-ефективни в сравнение с плацебо, но липсва такава значимост между отделните дози Frovatriptan, сравнени помежду им. Дозата под 2,5 mg не се различава по своята ефективност от плацебо. Тези данни обосновават извода за минималната ефективна доза – 2,5 mg Frovatriptan.

Според R. Ryan, C. Keywood (16) и J. Goldstein, C. Keywood (12) броят на пациентите, получили значително повлияване на болката 2 и 4 часа след приемането на 2,5 mg Frovatriptan е почти двойно по-голям в сравнение с тези, приемали плацебо. Инцидентите от възвръщане се главоболие в рамките на 24 часа е много по-нисък при лицата, получавали Frovatriptan в сравнение с групите с плацебо.

Съгласно данните на R. Ryan, C. Keywood (16); J. Goldstein, A. Elkind и C. Keywood (11) 9% до 14% от пациентите, лекувани с 0,5 mg до 40 mg Frovatriptan са били с възвръщащи се симптоми на остър мигренен пристъп до 24-я час, докато този процент при пациентите с плацебо е 18%. Според същите автори времето за значимо намаляване на болката е средно 8,3 часа в плацебо – групите и 3,7 часа при лицата на активно лечение с 2,5 mg Frovatriptan (р по-малко от 0,005).

E.L.H. Spierings и C. Keywood (18) анализират резултатите от повлияването на 13 878 мигренни атаки с 2,5 mg Frovatriptan, прилаган от 1 до 3 пъти/ 24 ч. и установяват, че 84% от пациентите съобщават за значимо повлияване на болката и съпътстващите симптоми още след първата доза. Този процент спада на 80% при лечение на втората мигренна атака и на 75% - при лечение на трети пристъп. Осемдесет и два процента от всичките 496 пациенти, започнали и завършили успешно това 12-месечно несравнително проучване, са определили резултата от лечението като “много добър” и “отличен”.

J. Goldstein, C. Keywood и J. Hutchinson (12) осъществяват ретроспективен анализ на 5 рандомизирани, двойно-слепи проучвания с 3128 участници и, включвайки едно проучване със 100 mg Sumatriptan, оценяват процента на възвръщащо се главоболие в рамките на едно денонощие, след успешно лечение на пристъпа с 2,5 mg Frovatriptan. Двадесет до 31% от получавалите плацебо и 32% от лекуваните със Sumatriptan развиват главоболие до 24-я час, докато този процент при пациентите, при-

емали Frovatriptan е от 7% до 25%. Средното време за поява на възвръщащо се главоболие е от 11 часа до 21,4 часа в групата с 2,5 mg Frovatriptan, 14 часа при пациентите със 100 mg Sumatriptan и от 6,2 часа до 13,4 часа – при placebo.

Според G. Geraud (8) само при 17% от пациентите, лекувани с Frovatriptan се наблюдава възвръщане на мигренните симптоми до 24-я час.

Е.А. MacGregor и С. Keywood (15) изследват в продължение на 6 месеца 98 жени с т.н. “менструална мигрена”, лекувайки 578 пристъпа с Frovatriptan. Те установяват благоприятно повлияване на мигренните прояви при 84% от пациентките.

ПОНОСИМОСТ И СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

Frovatriptan е с много добра поносимост във всичките изследвани дозировки – от 0,5 mg до 40 mg (6, 7). По-голямата част от страничните му ефекти са преходни по характер и слабо до умерено изразени по интензивност. Тези странични ефекти най-често са световъртеж, гадене, обща отпадналост, парестезии, главоболие, сънливост и вероятно са дозозависими. Еднократният прием на 2,5 mg Frovatriptan предизвиква странични ефекти, съизмерими с тези на placebo (7, 8, 11) – световъртеж- 8%; гадене- 4%; уморяемост- 3,1%; парестезии- 4%; главоболие- 1,5%; сънливост- 3%. При употреба на 10mg Frovatriptan малко повече от 5% от пациентите съобщават за нежелани ефекти, включително и болки в зърните. След приемането на 40mg Frovatriptan този процент нараства над 10% (11, 17).

G. Geraud и С. Keywood (7) сравняват страничните ефекти на 2,5mg Frovatriptan със 100mg Sumatriptan и установяват, че те са статистически значимо по-малко в групата с Frovatriptan ($p=0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Frovatriptan е селективен агонист на 5-HT 1B/1D рецепторите, с висок афинитет и към 5-HT 1F, 5-HT 1A и 5-HT 7 рецепторните субтипове. Минималната му ефективна доза е 2,5 mg и тя е най- препоръчваната и най- широко прилаганата. Медикаментът повлиява благоприятно симптомите на острата мигрена атака при над 80% от пациентите, вкл. и при тези, страдащи от “менструална мигрена”.

Освен своята висока терапевтична ефективност

Frovatriptan притежава отличен профил на безопасност, много добра поносимост и ограничен брой леко изразени странични ефекти (6, 11).

Обогатявайки групата на “триптаните”, Frovatriptan дава нова надежда на страдащите от мигрена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown, A.M., Parsons, A.A., Raval, P. SB 209509 (VML 251), a potent constrictor of rabbit basilar artery with high affinity and selectivity for human 5-HT 1D receptors (abstracts). Br.J.Pharmacol., 1996, 119 Proc. Suppl., 110 P.
2. Buchan, P. In vitro metabolism of frovatriptan (abstract P 2057). Eur.J.Neurol., 2000, 7 Suppl., 3 : 81.
3. Cohen, A.F., van der Post, J., Sacks, S. Pharmacokinetics of frovatriptan in patients with renal impairment (abstract). Cephalalgia, 1999, 19, 365.
4. Eastop, S.E., Goa, K.L. CNS Drugs, 2001, 15, 969- 976.
5. Eglen, R.M., Jasper, J.R., Chang, D.J. the 5-HT 7 receptors: orphan found. TIPS, 1997, 18, 104- 107.
6. Fanciuilacci, M., Alessandri, M. Frovatriptan. Drug Monograph. Menarini International, 2002, pp.64.
7. Geraud, G., Keywood, C. Tolerability of frovatriptan during short- and long-term use for migraine and comparison with sumatriptan (poster). Headache World 2000. London 2000, Sep. 3 –7.
8. Geraud, G. Migraine headache recurrence : relationship to clinical, pharmacological and pharmacokinetic properties of triptans (abstract). Cephalalgia, 2001, 21 : 406.
9. Goadsby, P.J., Olesen, J. Diagnosis and management of migraine. BMJ, 1996, 312, 1279 – 1283.
10. Goldstein, J., Elkind, A., Keywood, C. A low-dose range-finding study of frovatriptan, a potent selective 5-HT 1B/ 1D agonist for the acute treatment of migraine (abstract). Cephalalgia, 1998, 18, 410.
11. Goldstein, J., Keywood, C. A study of efficacy and safety of low doses of frovatriptan, a potent, cerebroselective 5-HT 1B/ 1D agonist, in the acute treatment of migraine (poster). 3rd congress of EFNS, Seville, 1998, Sep. 18 – 25.
12. Goldsyein, J., Keywood, C., Hutchinson, J. Low 24-hours migraine recurrence during treatment with frovatriptan. Cephalalgia, 1999, 19, 365- 366.
13. Lipton, R.B., Stewart, W.F. The epidemiology of migraine. Eur.Neurol., 1994, 34 (Suppl.2), 6- 11.
14. Longmore, J., Shaw, D., Smith, D. Differential distribution of 5-HT 1D- and 5-HT 1B- immunoreactivity within the human trigemino- cerebrovascular system : implications for the discovery of new antimigraine drugs. Cephalalgia, 1997, 17, 833- 842.
15. MacGregor, E.A., Keywood, C. Frovatriptan is effective in menstrually associated migraine (poster). Headache World 2000, London, 2000, Sep. 3- 7.
16. Ryan, R., Keywood, C. A preliminary study of frovatriptan (VML 251), a potent cerebro- selective 5- HT 1B/ 1D agonist for the acute treatment of migraine (abstract MTH1). Eur.J.Neurol., 1998, 5 Suppl., 3 : S46.
17. Ryan, R., Keywood, C. A preliminary study of frovatriptan, a cerebro- selective 5- HT 1B/ 1D agonist for the acute treatment of migraine. 3rd Congress of the EFNS, Seville, 1998, Sep. 18- 25.
18. Spierings, E.L.H., Keywood, C. VML 251/96/08 Investigators. Frovatriptan, a novel 5-HT 1B/ 1D agonist, provides consistent relief of migraine (abstract P 437). Eur.J.Neurol., 1999, 6 Suppl., 3 : 139.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иво Райчев, дм

СБАЛНП “Св. Наум”

Бул. Цариградско шосе – 4 км

София – 1113

Тел. 70-93-60; e-mail: iraychev@doctor.bg

Оригинални статии

ХЕМИФАЦИАЛЕН СПАЗЪМ С ОПИСАНИЕ И АНАЛИЗ НА 10 СЛУЧАЯ

О. Григорова, С. Ванева

Университетска неврологична клиника, София

SUMMARY

HEMIFACIAL SPASM WITH DESCRIPTION AND ANALYSIS OF 10 CASES

O. Grigorova, S. Vaneva

University Alexandrovska Hospital, Department of Neurology, Sofia

Hemifacial spasm (HFS) is characterized by involuntary, irregular, unilateral, tonic or clonic contractions of muscles innervated by the ipsilateral facial nerve and is easily diagnosed clinically. The advances in high-resolution MRI in the last decade have played an important role in the understanding of the underlying pathophysiology – the neurovascular contact. At present HFS is successfully treated with microvascular decompression and symptomatically with botulin toxin injections. The aim of this study is to analyse 10 cases with HFS, hospitalized in University Neurological clinic for the last 10 years. The patients were from 33 to 66 years old, 5 men and 5 women with disease duration from 4 months to 10 years. Five patients have right-sided HFS and 5 – left-sided HFS. In 9 patients the spasm starts from the orbicularis oculi muscles and progress downward to involve orbicularis oris and lower face muscles. In one 33 year-old male patient with dolichoectatic basilar artery spasms begin in orbicularis oris and spread to other upper face muscles. In 48 year-old female patients spasms appeared after recovery from Bell's palsy. 60 year-old male patient had a history for ipsilateral cranial trauma and intracerebral hemorrhage. 52 year-old male patients had a stroke with contralateral to HFS hemiparesis 1 month before the development of HFS. 52 year-old female patient have symptoms and signs of vertebrobasilar insufficiency and homolateral to HFS tinnitus. Computed tomography and CT with contrast medium was normal in 9 patients. Only in one 33 year-old male patient there was enhancement in the left pontocerebellar region. Conventional angiography revealed elongation and dilatation of the basilar artery in this patients who was operated for aortic aneurysm. MRI was done only in 3 patients and neurovascular contact was found in 2 patients. In conclusion HFS is a rare disease among hospitalized patients and MRI/MRA must be performed in all patients with this disorder.

Key words: _____

РЕЗЮМЕ

Хемифациалният спазъм (ХФС) се характеризира с неволеви, неритмични, егностранни, тонични или клонични спазми на мускулите, инервирани от ипсилатералния лицеви нерв и лесно се диагностицира клинично. Напредъкът във високо разделителната МРТ през последната декада изигра важна роля в изясняването на патофизиологията на ХФС – нервно-вакуларен контакт. Понастоящем ХФС успешно се лекува с микровакуларна декомпресия на лицеви нерв и симптоматично с ботулинов токсин. Целта на проучването е да се анализират 10 случая с ХФС, хоспитализирани в университетска неврологична клиника през последните 10 години. Пациентите са на възраст от 33 до 66 години, 5 мъже и 5 же-

ни с продължителност на заболяването от 4 месеца до 10 години. Пет болни са с десностранен ХФС и 5 – с левостранен ХФС. При 9 от пациентите ХФС започва от *m. orbicularis oculi* и прогресира в нисходяща посока като обхваща *m. orbicularis oris* и другите лицеви мускули. При един 33-годишен пациент с мезаголихобазиларна артерия ХФС започва атипично от *m. orbicularis oris* и се разпространява възходящо. При пациентка на 48 години ХФС се появява след възстановяване от неврит на лицеви нерв. 60-годишен пациент има анамнеза за предшествваща ипсилатерална на ХФС черепномозъчна травма и хеморагичен инсулт. 52-годишен пациент е прекарал инсулт 1 месец преди появата на ХФС и е с остатъчна хемипареза, контралатерална на ХФС. Пациентка на 52 год. има прояви на ВБН и хомолатерален на ХФС тинитус. КТ вкл. с контраст е нормална за възрастта при 9 от болните и само при пациент на 33 години визуализира хетерогенна зона в левия понтоцеребеларния ъгъл. Конвенционалната ангиография открива елонгация и дилатация на базиларната артерия при този пациент, който е опериран за дисекираща аневризма на възходящата аорта. МРТ е направена само при 3 пациенти и при 2 от тях е открит нервно-вакуларен конфликт. В заключение ХФС е рядко заболяване сред хоспитализираните пациенти. Във всички случаи с ХФС е необходим МРТ/МРА за откриване на съдово-нервния конфликт.

Ключови думи: _____

Хемифациалният спазъм (ХФС) се характеризира с интермитентни, неритмични, неволеви клонични или тонични спазми на мускулите, инервирани от лицеви нерв. У нас неправилно се прилага термина „лицев хемиспазм“. Въпреки че спазмите на лицевите мускули не са болезнени, те предизвикват сериозни психологични и социални проблеми на пациента. Годишната заболеваемост от ХФС е ниска (0,78/100 000), а болестността е 7,4/100 000 при мъжете и по-висока при жените – 14,5/100 000 (Auger and Whisnant, 1990). По-голяма честота на ХФС е установена в Азия и Ориента (10). Началото на заболяването най-често е в 5-то или 6-то десетилетие. Обикновено липсва видима предшествваща причина.

За пръв път Cushing (1911) предполага, че компресията на краниалните нерви от кръвоносни съдове може да предизвика клинични прояви. Campbell и Keedy, 1947 (1), както и Laine и Nugas, 1948 (14) съобщават за компресия на лицеви нерв от артериални съдове при пациенти с хемифациален спазъм. Gardner и Sava, 1962 (8) предлагат васкуларна декомпресия за лечение на пациенти с тригеминална невралгия и хемифациален спазъм. Първите васкуларни декомпресии на краниалните нерви и последващите съобщения за успешно лечение на иритативните синдроми на краниалните нерви чрез микрохирургична васкуларна декомпресия от Jannetta и сътр., 1977 (11) допринесоха за разкриване на патогенетичните механизми на ХФС и за уточняване на ролята на нервно-вакуларния конфликт. Концепцията за невроваскуларна декомпресия като средство на избор за лечение на ХФС е вече възприета и това лечение стана стандартен метод при

хемифациалния спазъм (2, 7, 12, 14, 15, 20).

Съдовата компресия на лицевия нерв в областта на латералната повърхност на моста особено на границата между централния и периферния миелин (root exit zone - REZ) понастоящем се смята за най-честата причина за хемифациалния спазъм (2, 7, 9, 10, 15, 20). Невроваскуларната компресия предизвиква фокална демиелинизация с възможност за ефантична трансмисия и възникване на ектопични възбудни огнища.

Напредъкът в невроизобразяващите методи особено във високоразделителните МРТ и тридименционалната МР-ангиография през последното десетилетие изигра голяма роля в диагностиката и терапевтичното поведение при ХФС и е в подкрепа на теорията за невровакуларния конфликт (2, 7, 10).

Неврални иритативни синдроми като хемифациален спазъм и тригеминална невралгия може да се дължат и на обемни интракраниални процеси като тумори, аневризми, артерио-венозни малформации, ектазия на артерии и др. в задната черепна ямка и понтоцеребеларния ъгъл (6, 9, 13, 19). Най-честите тумори в този регион са епидермоидна киста, невринома на слухово-вестибуларния нерв и по-рядко на тригеминалния или лицевия нерв, арахноидна киста, липом.

Диагнозата на хемифациалния спазъм е преди всичко клинична чрез уточняване вида на мускулните контракции и обхващаните лицеви мускули. ХФС трябва да се разграничава от други неволеви движения в областта на лицето като блефароспазъм, оромандибулна дистония, синдром на Meige, синкинези след неврит на лицевия нерв, лицеви миокимии, лицеви тикове, хемимастикаторни спазми, фокални лицеви епилептични гърчове и др. При съмнение за засягане на съседни на лицевия нерв мозъчно-стволови структури и краниални нерви се предприемат КТ вкл. с контраст, МРТ, МР-ангиография, мозъчна ангиография.

Консервативното лечение на ХФС включва различни медикаменти (карбамазепин, клоназепам, баклофен, габапентин), масаж, акупунктура. В последните две десетилетия като средство на избор се налага лечението с интермитентно инжектиране на ботулинов токсин тип А в областта на засегнатите мускули (3, 5, 16).

Целта на настоящето съобщение е да покаже честотата на хемифациалния спазъм сред хоспитализираните пациенти, както и клиничната характеристика и диагностиката на синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Прегледани са ИЗ на всички пациенти (повече от 8 000), хоспитализирани през последните 10 години в Неврологична клиника на Университетска Александровска болница. Подбрани са само пациентите с окончателна клинична диагноза "Хемифациален спазъм" или "Лицев хемиспазъм". Тази диагноза е поставена на базата на анамнезата, клиничното изследване и наблюдение, лабораторните, електрофизиологичните и невроизобразяващите изследвания. Направен е ретроспективен анализ на случаите с хемифациален спазъм.

РЕЗУЛТАТИ

Само 10 пациенти (5 мъже и 5 жени) с хемифациален спазъм са хоспитализирани за 10 години (0,125%).

Разпределението на пациентите по възраст и пол при хоспитализацията е показано на фиг. 1. Възрастта на пациентите се колебае от 28 до 66 години. Първите прояви на ХФС при различните пациенти са от 23 до 64 го-

дини (табл.2). Продължителността на заболяването до хоспитализацията е от 4 месеца до 10 години и при половината от болните е под 1 година.

Съгласно ИЗ неволевите потрепвания най-често се

Табл.1. Разпределение на пациентите с хемифациален спазъм по възраст и пол по време на хоспитализацията

Възраст	мъже	жени	всичко
20 – 30	0	1	1
30 – 40	1	1	2
40 – 50	0	2	2
50 – 60	2	1	3
60 – 70	2	0	2
	5	5	10

Табл.2 Възраст на първите прояви на хемифациалния спазъм

Възраст	мъже	жени	всичко
20 – 30	1	2	3
30 – 40	0	0	0
40 – 50	1	3	4
50 – 60	2	0	2
60 – 70	1	0	1
	5	5	10

появяват за пръв път в областта на долния клепач. (6/10 болни – 60%). По-късно спазмите се разпространяват и обхващат *m. orbicularis oculi* и мускулите инервирани от долния клон на лицевия нерв – *m. buccinator*, *m. orbicularis oris*, рядко *platysma* (десцендиращ ход в 9/10 болни – 90%). Само при един болен на 33 години мускулните спазми започват от *m. orbicularis oris* и други мускули на долната част на лицето и впоследствие се разпространяват към *m. orbicularis oculi* и съседните мускули (асцендиращ ход в 1/10 болни – 10%). При 5 пациенти контракциите обхващат дясната част на лицето, а при другата половина болни – лявата (табл.3). Спазмите са неволеви и се провокират и засилват от волеви и рефлексни движения на лицевите мускули или от емоционално напрежение.

Неврологичният статус е нормален при 5 от пациентите. При останалите 5 болни се откриват следните абнормности: ипсилатерална на ХФС лицева хемипареза при 1 болен, ипсилатерална на ХФС лека пареза на мускулите инервирани от долния клон на лицевия нерв при 1 болен, контралатерална на ХФС хемипареза при 2 болни (след мозъчен инсулт), постурален тремор при 1 пациент (табл.3).

При 48-годишна пациентка ХФС се появява след преминаване на неврита на лицевия нерв. ЕМГ показва пълно възстановяване на нерва. 52-годишен пациент с остатъчна десностранна латентна хемипареза съобщава за прекаран мозъчен инсулт 1 месец преди появата на левостранния ХФС. По-късно болният има прояви на вертебро-базиларна недостатъчност. Друга 52-годишна пациентка също има вертебро-базиларна недостатъчност и ипсилатерална на ХФС шум в ухото. 60-годишен пациент с десностранен ХФС съобщава за предшестваща черепномозъчна травма в областта на дясната половина на главата и прекаран впоследствие хеморагичен мозъчен инсулт с остатъчна левостранна хемипареза няколко години преди появата на ХФС. 33-годишен пациент е прекарал операция за дисекираща аневризма на възходящата аорта, а при мозъчната ангиография се открива изразена патология на мозъчните съдове. При останалите 5 болни няма данни за минали и съпътстващи забо-

Табл.3. Минали и придружаващи заболявания, промени в неврологичния статус при болните с ХФС

Пол	Възраст	Продължителност на ХФС	Минали и придружаващи заболявания	Ход на ХФС	Неврологичен статус
Ж	48	4 месеца	Левостранна парализа на Bell	Десцендиращ ?	Левостранен ХФС; Левостранна лицева хемипареза
Ж	50	10 месеца	-	Десцендиращ	Десностраничен ХФС
Ж	33	7 години	-	Десцендиращ	Десностраничен ХФС
М	52	8 години	Мозъчен инсулт; Вертебробазиларна недостатъчност	Десцендиращ	Левостранен ХФС с лека слабост на долната лицева половина; Десностраничен латентен хемипареза
Ж	28	1 година	-	Десцендиращ	Левостранен ХФС
Ж	52	5 години	Вертебробазиларна недостатъчност; Tinnitus вдясно	Десцендиращ?	Десностраничен ХФС
М	66	7 години	Тремор	Десцендиращ	Десностраничен ХФС; Постурален тремор
М	33	10 години	Операция за аневризма на асцендиращата аорта	Асцендиращ	Левостранен ХФС
М	64	6 месеца	-	Десцендиращ	Левостранен ХФС
М	60	1 година	Травма на черепа; Десностраничен хеморагичен инсулт	Десцендиращ	Десностраничен ХФС; Левостранна хемипареза

лявания, които биха имали възможна етиологична връзка с хемифациалния спазъм.

Електромиографското изследване на лицевия нерв е абнормно само при 2 болни – забавено провеждане по долния клон на лицевия нерв.

При болните с ХФС са направени следните невроизобразяващи изследвания: нативен КТ при всички болни, КТ с контраст при 5 болни, МРТ при 3 болни и мозъчна ангиография при 2 болни. При всички болни КТ е нормална за възрастта без данни за интра- или екстрааксиални промени с изключение на един болен на 66 год. с ИБС – ритъмна форма и двустранни исхемични огнища и друг болен на 33 години с левостранен ХФС, при който се открива хетерогенна маса в левия понтоцеребеларен тъгъл на КТ, която поема контраста.

МРТ вкл. с контраст и конвенционалната мозъчна панангиография разкриват елонгация, дилатация и ектазия на базиларната артерия (megadolychobasilaris). Същият пациент в миналото е опериран за дисекураща аневризма на възходящата аорта. При този пациент се приема наличието на системно съдово заболяване, обхващащо и мозъчните съдове. При 64 годишен пациент на МРТ и МРА се открива невро-васкуларен контакт между интракраниалната част на вертебралната артерия и лицевия нерв. При 28-годишна пациентка на МРТ не се установяват никакви абнормности, но МРА не е направена.

Табл.4. Тежест на хемифациалния спазъм

Клинична степенна скала	Брой болни
1 – въобще не смущава пациента	1
2 – леко смущава пациента	1
3 – умерено смущава пациента, но не нарушава ежедневните дейности	3
4 – тежко нарушава ежедневните дейности, но не и съня	4
5 – тежко нарушава ежедневните дейности вкл. и съня	1

При останалите 7 пациенти МРТ и МРА не са осъществени. Конвенционална мозъчна ангиография е реализирана само при 2 болни – при болна на 33 години не се намира съдова патология и при болен на 33 години се открива мегадолухобазиларна артерия.

Пациентите са лекувани с различни медикаменти (антиконвулсанти, бензодиазепини, невролептици, миорелаксанти), както и акупунктура. Резултатът от консервативното лечение е временен и недостатъчен, а по-продължителното приложение е ограничено от страничните прояви на лекарствата. При нито един пациент не е приложено инжекционно лечение с ботулинов токсин. Пациентът с патологията на базиларната артерия е насочен за неврохирургично лечение.

Историите на заболяването на болните с хемифациален спазъм се представят в резюме по реда на хоспитализацията.

1. ЕТВ, жена, 48 год. 4 месеца преди хоспитализацията получила силни болки в лявото слепоочие и след няколко дни - изкривяване на устата. Не усеща вкуса на храната в лявата езикова половина. След няколко седмици изкривяването на лицето преминало, но се появили потривания в лявата лицева половина. Соматичен статус б.о. Артериално налягане 140/90. Неврологичен статус: виждат се клонични потривания на мускулите около левия устен тъгъл и лявото око с придръпване на устния тъгъл и притваряне на окото. Установява се и левостранна лицева хемипареза за болка и температура. Изследвания: Лумбален ликвор: еритроцити 1 и левкоцити 1 в микролитър, белтък 0.23 г/л, електрофореза нормална, ИгГ 37 мг/л, ИгА 2,2 мг/л, ИгМ 0 мг/л. Отоневрологично изследване – б.о. ЕЕГ – иритационни прояви двустранно парieto-окципитално и темпорално и пароксизмална готовност при хипервентилация с превес вдясно. ЕМГ - липсват данни за денервация на лявата лицева половина. Проводимост по двигателните влакна на лицевия нерв в норма. КТ на глава и КТ с контраст без отклонения. Проведено лечение с Clonazepam и

Ibuprofen, отчетено подобрение на лицевите спазми.

2. РГВ, жена, 50 год. На 45-годишна възраст след психотравма получила потрепвания в дясната лицева половина, които по-късно преминали. 10 месеца преди постъпването отново след психотравма получила неволеви движения в дясната лицева половина, които водели до затваряне на дясното око. След иглотерапия получила известно подобрение. Соматичен статус без особености за възрастта. Неврологичен статус: клонични потрепвания на дясната лицева мускулатура. Проведено лечение с Haloperidol, Ogar, акупунктура с частичен ефект.

3. СДН, жена, 33 год. От 7-8 год. при психическо напрежение получавала потрепвания около дясното око, които постепенно обхващали дясната лицева половина. Соматичен статус б.о. Неврологичен статус: клонични спазми на дясната лицева половина с притваряне на окото и придърпване на десния устен ъгъл. ЕМГ – не се регистрират данни за перифернонервна увреда на лицевия нерв. ЕЕГ – б.о.КТ на глава в норма. Мозъчна ангиография на каротидните и вертебралните артерии – без данни за болестни изменения. Консултация с психиатър – хиподепресивно състояние. Проведено лечение с бензодиазепини и акупунктура с известно повлияване.

4. ШТМ, мъж, 52 год. Преди 8 год. бил лекуван в болница по повод на остро развитие на изтръпване и слабост в десните крайници. Един месец след това се появили потрепвания на мускулите на лявата лицева мускулатура, които постепенно се засилвали и учестявали. От 2 год. има епизоди на световъртеж, притъмняване пред очите, нестабилност, понякога диплопия. Соматичен статус: операция за язва на стомаха, увеличен черен дроб. Неврологичен статус: десностранна централна латентна хемипареза, лицев хемиспазъм в ляво, лека пареза на мускулите инервирани от долния клон на левия лицев нерв. Изследвания: Отоневрологично изследване – комбиниран отоневрологичен синдром с латерализация вдясно. КТ на главния мозък вкл. и с контрастна материя в норма. ЕМГ – лека периферно-нервна увреда на долния клон на левия лицев нерв. Томография на петромастоидната област – лекостепенно стеснение на костния канал на лицевия нерв. Ехография на коремни органи и консулт с гастроентеролог – цироза на черния дроб, най-вероятно при етилизъм. Консулт с неврохирург – предлага микроваскуларна декомпресия на лицевия нерв (болният отказва). Проведено лечение Phenytoin, Haloperidol, акупунктура с известно повлияване на лицевия хемиспазъм. Диагноза: Състояние след мозъчен инсулт. Вертебро-базиларна недостатъчност. Лицев хемиспазъм в ляво, най-вероятно поради съдово-нервна компресия.

5. ХИЗ, жена, 28 год. От около 1 год има непостоянни потрепвания около лявото око, особено при психотравматични ситуации. От 5 месеца тези потрепвания станали постоянни и обхващали и долната половина на лицето. Соматичен статус б.о. Неврологичен статус: лицев хемиспазъм в ляво, по-изразен около окото. Лумбален ликвор, невро-офтальмологично и ото-неврологично изследване, ЗЕП, МССЕП, томография на петромастоидната област, ЕМГ, доплерова сонография на мозъчните съдове, КТ на глава вкл. с контраст, МРТ без патологични отклонения. ЕЕГ-картография – остри и групирани бавни вълни с максимум вляво задно темпорално. Психиатър – няма данни за конверзионно разстройство. Проведено лечение с Tegretol, Derakin, Rivotril, Vaslofen, иглотерапия.

6. ВАП, жена, 52 год. От около 5 год. получава спазми на лицевите мускули в дясно, в началото през 2-3 дни, но по-късно станали по-чести и почти постоянни. Съобщава за непостоянен шум в дясното ухо, без намаление на слуха.

Една седмица преди постъпването получила пристъп от световъртеж и премреждане пред очите. Соматичен статус б.о. Неврологичен статус: Лицев хемиспазъм в дясно. Консулт с психиатър – афективна депресия. Изследвания вкл. КТ на главния мозък в норма. Отоневрологично изследване – дискретна вестибуларна симптоматика, най-вероятно съдово-исхемична. Проведено лечение със Sulpiride, Cinnarizine, Dimenhydrinat.

7. ИВЦ, мъж, 66 год. От около 7 год. има неволеви потрепвания в дясната лицева половина, които се засилвали при емоционално напрежение. От 1 год. има треперене на ръцете. Соматичен статус: ИБС – ритъмна форма, артериално налягане 140/80. Неврологичен статус: хемилицев спазъм в дясно, постурален тремор на ръцете. Изследвания: Отоневрологично изследване – ретролабиринтен вестибуларен синдром с исхемична етиология. КТ на главен мозък вкл. с контрастна материя – двустранни исхемични огнища предимно париетално, корова атрофия и лека вътрешна хидроцефалия. ЕМГ – леко забавена проводимост по долния клон на десния лицев нерв при силно полифазни М-отговори с удължено времетраене, наличие на активност и в покой. Проведено лечение с Carbamazepin, Atarax с известно повлияване на лицевите спазми.

8. ЛНТ, мъж, 33 год. 10 год. преди хоспитализацията (1994) получил спазми с придърпване на левия устен ъгъл. Постепенно спазмите обхващали лявата лицева половина със притваряне на лявото око и станали почти постоянни до степен да не може да отваря лявото око. Лекуван с Diphenin, Haloperidol, Carbamazepin и др. без съществено повлияване. Придружаващи заболявания: Хронична дисектираща аневризма на възходящата аорта, състояние след резекция на асцендиращата аорта и интерпозиция на съдова протеза (1997). Соматичен статус: оперативен цикатрикс от срединна торакотомия. Неврологичен статус: левостранен лицев хемиспазъм с миоклонични и миотонични дискинезии. КТ на главния мозък с контрастна материя: хетерогенно огнище в левия понтоцеребеларен ъгъл. МРТ – нативна и с контрастна материя: елонгирана и ляво-конвексно ектазирана и дилатирана базиларна артерия, без оформени аневризмални разширения. Данни за съдово-нервен конфликт. Мозъчна артериография чрез селективна катетеризация през дясната бедрена артерия: двустранно интракраниалните отдели на каротидните артерии са нагънати, разширени и удължени, като сифоните на двете каротидни артерии са дълбоки. Изобразяването на базиларната артерия през лявата вертебрална артерия показва силно нагъване и разширение и необичаен ход на базиларната артерия – долихомегабазиларис. Проведено лечение с Carbamazepin. Пациентът е насочен към неврохирург с оглед неврохирургична декомпресия на лицевия нерв.

9. ИТБ, мъж, 64 год. От 5-6 мес. се появили неволеви потрепвания около лявото око, които по-късно обхващали лявата лицева половина. Соматичен статус без отклонения. Неврологичен статус: лицев хемиспазъм вляво. МРТ-съдово-нервен конфликт вляво – от краниалната част на a. vertebralis sin и n. facialis.

10. ИИИ, мъж, 60 год. Преди 6 год. преживял травма в дясната половина на главата., а преди 4 год. прекарал хеморагичен мозъчен инсулт на фона на високо артериално налягане 210/120. Оплаква се от непостоянни потрепвания на мускулите на дясната лицева половина. Неврологичен статус: клонични потрепвания на мускулите на дясната лицева половина с обхващане и на платизмата; остатъчна левостранна хемипареза до плегия в ръката и походка тип Вернике-Ман с централна пареза на VII и XII ЧМН, левостранна хемихипестезия, орални рефлексии +. МРТ – остатъчни промени в областта на базалните

ганглии вдясно след прекаран хематом, исхемични лезии двустранно, коро̀ва атрофия.

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати потвърждават литературните данни за начало на хемифациалния спазъм между 3-та и 8-та декада, най-често след 45 години (при 70% от нашите болни). Появата на заболяването в по-късна възраст е в подкрепа на съдовата етиология на ХФС. Свързаните с възрастта промени в кръвоносните съдове (нагъване, уплътняване, елонгация, дилатация) улесняват компресията на лицевия нерв.

Клиничните ни наблюдения потвърждават литературните данни за начало на мускулните спазми най-често в областта на долния клепач с последващо десцендентно обхващане на лицевите мускули. Само при един пациент с долхомегабазиларна артерия разпространението на спазмите има асцендентен ход. Следователно може да се направи извода, че при симптоматичен ХФС спазмите обхващат лицевите мускули възходящо, а при идиопатичен, есенциален ХФС – нисходящо. Атипично начало на ХФС от мускулите на долната половина на лицето се съобщава и от други автори (19). Така Samii и сътр. (20) установяват атипично начало при 4,1% в серия от 143 болни. Хемифациалният спазъм рядко обхваща платизмата – само при един от нашите болни (10%).

Използваните невроизобразяващи диагностични методи при повечето от нашите пациенти (КТ и КТ с контраст) за разкриване на етиологията на ХФС са недостатъчно чувствителни за установяване на невро-вакларния контакт. КТ вкл. и с контрастно усилване нямат диагностична значимост при ХФС, защото много малка част (1-4%) от случаите с ХФС се дължат на екстрааксиални тумори в понтоцеребеларния ъгъл (6, 13) или на интрааксиални тумори в латералната част на моста. Само при един пациент с левостранен ХФС с КТ и КТ с контраст се открива хетерогенна маса в левия понтоцеребеларен ъгъл. Последващите изследвания – МРТ и мозъчна ангиография потвърждават наличието на съдова патология – дилатация, елонгация и ектазия на базиларната артерия (мегадолихобазиларис) с компресия на лицевия нерв. При друг 64-годишен пациент с МРТ/МРА се установява невро-вакларен контакт между интракраниалната част на вертебралната артерия и лицевия нерв. Съгласно литературните данни компресията на лицевия нерв се дължи най-често на АИСА (anterior inferior cerebellar artery), следвана от РИСА (posterior inferior cerebellar artery) и по рядко на вертебралната и базиларната артерия (2, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 20). Когато съдово-нервния конфликт се дължи на АИСА и РИСА, тогава се необходими по-високо чувствителни три-дименсионални невроизобразяващи МР техники.

Повечето изследвания показват, че ХФС се предизвиква от съдово-нервен конфликт най-често в REZ (root entry zoone). Смята се, че тази част на нерва, която се намира на прехода между централния и периферния миелин, е особено чувствително на компресия, поради по-тънката миелинова обвивка на нервните влакна на мястото на прехода. Компресията на нерва води до възникване на ектопични акционни потенциали, които се провеждат ортодромно и антидромно. Антидромните акционни потенциали генерират възбудно състояние на моторното ядро на лицевия нерв с възможност за възникване на спонтанни разряди с последващ хемифациален спазъм. Възникването му се благоприятства и от фокалната демиелинизация на мястото на компресията и ефаптичната трансмисия между демиелинизираните нервни фибри. Патопфизиологи-

ята на ХФС все още се дискутира (4, 17, 18, 20).

Много рядко ХФС се асоциира с хомолатерална дисфункция на съседните нерви – тригеминален (tic convulsif) и слухово-вестибуларен нерви, поради обща патогенеза – съдово-нервна компресия. При нашите болни има данни за засягане на троичния нерв при един болен (ипсилатерална лицева хемипарестезия) и на слуховия нерв при друга болна (tinnitus).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хемифациалният спазъм е рядко диагноза сред хоспитализираните пациенти в неврологична клиника. Най-често ХФС започва в областта на долния клепач и се разпространява в нисходящ порядък като рядко обхваща платизмата. Есенциалният ХФС не се асоциира с други неврологични прояви и обикновено се дължи на съдово-нервен контакт, което може да се визуализира само с високо чувствителна МРА. КТ, КТ с контраст, мозъчна ангиография на ВБС са необходими за изключване на интракраниални обемни процеси и съдови малформации.

ЛИТЕРАТУРА

- Campbell E., Keedy C. Hemifacial spasm: a note on the aetiology in two cases. *J. Neurosurg.*, 1947, 4, 342-347
- Chang J.W., Chang J.H., Choi J.Y. et al. Role of the postoperative MRI after microvascular decompression of the facial nerve for the treatment of hemifacial spasm. *Neurosurgery*, 2002, 50, 720-726
- Colosimo C., Chianese M., Giovanelli M. et al. Botulin toxin type B in blepharospasm and hemifacial spasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2003, 74, 687
- Defazio G., Berardelli A., Abbruzzese G. Primary hemifacial spasm and arterial hypertension: a multicenter case-control study. *Neurology*, 2000, 54, 1198-1200
- Defazio G., Abbruzzese G., Girlanda P. et al. Botulin toxin A treatment for primary hemifacial spasm. A 100-year multicenter study. *Arch. Neurol.*, 2002, 59, 418-420
- Desai K., Nadkarni T., Bhayani R., Goel A. Cerebellopontine angle epidermoid tumor presenting with "tic convulsive" and tinnitus. *Neurol. Med. Chir.*, (Tokyo), 2002, 42, 162-165
- Fukuda H., Ishikara M., Okumura R. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm with MRI: comparison with surgical findings in 60 consecutive cases. *Surg. Neurol.*, 2003, 59, 93-100
- Gardner W.J., Sava G.A. Hemifacial spasm: a reversible pathologic state. *J. Neurosurg.*, 1962, 19, 240-247
- Garibaldi D.C., Miller N.R. Tortuous basilar artery as cause of hemifacial spasm. *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 626-627
- Ho S.L., Cheng P.W., Wong W.C. et al. A case-controlled MRI/MRA study of neurovascular contact in hemifacial spasm. *Neurology*, 1999, 53, 2132-2139
- Jannetta P.J., Abbasy M., Maroon J.C. et al. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative technique and results in 47 patients. *J. Neurosurg.*, 1977, 47, 321-328
- Kalkanis S.N., Eskandar E.N., Carter B.S. et al. Microvascular decompression surgery in the United States, 1996 to 2000: mortality rates, morbidity rates and the effects of hospital and surgeon volumes. *Neurosurgery*, 2003, 52, 1251-1262
- Kobata H., Kondo A., Iwasaki K. Cerebellopontine angle epidermoids presenting with cranial nerve hyperactive dysfunction: pathogenesis and long-term surgical results in 30 patients. *Neurosurgery*, 2002, 50, 276-286
- Laine E., Nyrac P. Hemispasme facial gueri par intervention sur la fossa postérieure. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1948, 80, 38-40
- Oizumi T., Ohira T., Kawase T. Angiographic manifestations and operative findings with 70 cases of hemifacial spasm: relation of common trunk anomalies. *Keio J. Med.*, 2003, 52, 189-197
- Oyama H., Ikeda A., Inoui S. et al. Local injection of botulin toxin type A for hemifacial spasm. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 2002, 42, 245-249
- Pavesi G., Cattaneo L., Chierici E. et al. Trigemino-facial inhibitory reflexes in idiopathic hemifacial spasm. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 587-592
- Roth G., Magistris M.R., Pinelli P., Rilliet B. Cryptogenic hemifacial spasm: a neurophysiological study. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 1990, 30, 361-370
- Ryu H., Yamamoto S., Miyamoto T. Atypical hemifacial spasm. *Acta Neurochir. (Wien)*, 1998, 140, 1173-1176
- Samii M., Gunther T., Iaconetta G. et al. Microvascular decompression to treat hemifacial spasm: long-term results for consecutive series of 143 patients. *Neurosurgery*, 2002, 50, 712-719

Оригинални статии

ПРОГНОСТИЧНИ КЛИНИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРИСТЪПНО - РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Манова М¹., И.Костадинова², А.Тренова¹, З.Захариев¹, Т.Василева¹

МУ Пловдив ¹Катедра по Неврология, ²Катедра по Фармакология, Клинична фармакология и лекарствена токсикология

SUMMARY

PROGNOSTIC CLINICAL FACTORS IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Manova M., I. Kostadinova, A. Trenova, Z. Zahariev, T. Vassileva,

Department of Neurology, Medical University - Plovdiv
Department of Pharmacology, Clinical pharmacology and drug toxicology, Medical University- Plovdiv

AIM

The purpose of the study is to evaluate the prognostic effect of different clinical indexes registered at the time of onset of Multiple sclerosis, on the changes of the clinical characteristic of the disease in the later periods.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective study was held at the Clinic of Neurology, University Hospital, Plovdiv. It included 100 patients with clinically certain (by Poser criteria) MRI confirmed, relapsing-remitting Multiple sclerosis –RRMS. The patients were divided into three groups: Group A consisted of 61 patients with an interval between their first and second relapse 24 months and less. Group B – 39 patients with more than 24 months between their first and second relapses, and Group C – 19 patients with a residual neurological deficit after 10 years of disease duration of 1.5-3.0 EDSS. The following indexes were monitored: - age at first symptoms' appearance, mono-symptomatic or polysymptomatic onset, time interval between first and second relapses/more or less than 24 months/.

The data has been processed with SPSS 8.0

RESULTS

In group B patients we discovered a significantly more frequent monosymptomatic onset. Also a significant correlation was found between the incidence of a second relapse after the second year and a low relapse rate, with average disease duration of 106.14 months. The same connection was registered in group C patients with disease frequency of 153.57 months. These data give us ground to accept the time interval between the first and second relapses and the mono/polysymptomatic onset of the disease as prognostic factors for its development.

Key words: Multiple Sclerosis, relapsing- remitting Multiple sclerosis, early prognostic factors.

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ

Да се оцени прогностичното значение на регистрирани в началото на заболяването клинични показатели за промените на фактори от клиничната характеристика в по-късните етапи. Материал и методи: В Катедрата по неврология на МУ Пловдив се проведе ретроспективно проучване при 100 пациенти с клинично сигурна по критерии на Poser и резонансно потвърдена Множествена склероза, пристъпно - ремитентна

форма на протичане. Болните са разпределени в три групи: група А, 61 болни с интервал между първи и втори пристъп ≤ 24 месеца; група Б, 39 болни с интервал между първи и втори пристъп ≥ 25 месеца; група В, 19 пациенти с остатъчен неврологичен дефицит между 1.5-3.0 след 10 годишна еволюция. Изследвани са следните клинични фактори: възраст на първите прояви; моно/полусимптомно начало; интервал между първи и втори пристъп/ ≤ 24 мес., ≥ 25 мес./ . Данните са обработени със статистическата програма SPSS 8.0. Резултати: При група Б се установи: значимо по-често моносимптомно болестно начало; сигнификантна връзка между появата на втори пристъп след втората година и нисък коефициент на екзацербация при средна продължителност на болестта 106.14 месеца. Същата зависимост се регистрира и при пациентите от група В, при средна продължителност на болестта 153.57 месеца. Тези данни са основание интервалът между първите два пристъпа и моно/полусимптомното начало на заболяването да се квалифицират като прогностични.

Ключови думи: Множествена склероза, пристъпно-ремитентна Множествена склероза, ранни прогностични фактори.

Клиничната характеристика на Множествената склероза / МС/ включва три основни фактора: форма на протичане, коефициент на екзацербация и степен на остатъчен неврологичен дефицит. При пациентите с МС редица наблюдения проучват връзката между начални признаци на болестта и промени на клиничната характеристика в по-късните етапи /2,3,4,7,9/. Пристъпно-ремитуращата МС /ПРМС/ се среща при 65-85% от всички пациенти. След 10-тата година от началото до 50% от този контингент преминава в терапевтично неблагоприятна вторично-прогресивна фаза /ВПМС/ /1,5,6,10/. Проучване при 1099 пациенти с ВПМС установява по-бързо развитие на болестта при случаите с кратък интервал между първите две атаки (0 –2 години) и с чести пристъпи до втората година ($>$ от 5) /10/. При ПРМС de Castro и съавт. доказват позитивна връзка между моносимптомното болестно начало със сетивен дефицит и по-благоприятната прогноза /4/. Доброкачествената МС се среща при около 20% от всички пациенти и се разпознава ретроспективно – 10 –20 години след първите прояви, при случаите с инвалидизация ≤ 3.0 по скалата на Kurtzke /6,8/. Някои автори намират връзка между бензиенната форма и следните клинични фактори: нисък коефициент на екзацербация, женски пол, поява на първите симптоми преди 25-тата годишна възраст. /6,8/. Проучването на S. Ozakbas и съавт. не установява сигнификантна зависимост между възрастта на първите прояви, изследваните начални признаци и формата на протичане/ 7/.

ЦЕЛ

Да се оцени прогностичното значение на регистрирани в началото на заболяването клинични показатели за промените на фактори от клиничната характеристика в по-късните етапи.

Материал и методи:

В Центъра за диагностика и лечение на МС към Неврологична клиника при МУ, град Пловдив, се проведе ретроспективно наблюдение при 100 пациенти с ПРМС. През наблюдавания период пациентите са лекувани с кортикостероиди, симптоматични средства и витамини.

Включващи критерии: 18- 50 годишна възраст, клинично сигурна МС, пристъпно-ремисентна форма на протичане, степен на остатъчен неврологичен дефицит 1.0 –6.0.

Исключващи критерии: първично и вторично прогресивна форма на протичане; лечение с Бетаинтерферони, алкилиращи и антиметаболитни медикаменти с имуносупресивно действие.

Оформени са 3 клинични групи според интервала между първите два пристъпа и степента на остатъчен неврологичен дефицит след 10 годишна еволюция на болестта.

Група А /интервал между първи и втори пристъп \leq 24 месеца/ включва 61 лица, 34 жени и 27 мъже, средна възраст $35,01 \pm 0,95$.

Група Б /интервал между първи и втори пристъп \geq 25 месеца/ включва 39 лица, 28 жени и 11 мъже, средна възраст $36,83 \pm 1,07$.

Група В включва 19 пациенти, 13 жени и 6 мъже, средна възраст $36,78 \pm 1,7$, средна продължителност на заболяването $153,57$ месеца $\pm 6,43$, с остатъчен неврологичен дефицит между $1,5 - 3,0$.

МЕТОДИ

КЛИНИЧНИ

1. Диагностициране на клинично сигурна МС по критериите на Poser /1983/. Диагнозата е потвърдена чрез МРТ при всички пациенти. Пристъпът се дефинира като проява на нови признаци или влошаване на стари с продължителност най-малко 48 часа и период от предходното влошаване 1 месец.

2. Проследяване на определени клинични показатели след поставяне на диагнозата: възраст на първите прояви, моно/ полисимптомно болестно начало, интервал между първите два пристъпа \leq 24 месеца; \geq 25 месеца/;

3. Оценка на годишния коефициент на екзацербация (отчетен е броят на пристъпите през двегодишния период преди началото на проучването).

4. Оценка на остатъчния неврологичен дефицит по Expanded Disability Status Scale /EDSS 1983/.

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са обработени чрез статистическа програма SPSS 8.0 Използвани са следните статистически методи: вариационен и алтернативен анализ; тест на Kruskal-Wolis; мултифакторен регресионен модел.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати от изследваните клинични показатели при група А и Б са представени на табл.1 и табл. 2.

При сравнение на данните чрез Inpaired t-test при група А се установи статистически значими по-кратък

срок между първите две атаки и по-висок коефициент на екзацербация в сравнение с група Б. (интервал между първи и втори пристъп, $t=10,62$, $p<0=0001$; коефициент на екзацербация, $t=10,92$, $p<0,001$). Тестът на Kruskal-Wolis отчита сигнификантна връзка между екзацербационния коефициент и междупристъпния интервал (Chi square 76,83, Asymp. Sig 0,0001).

От направените съпоставки при група Б се регистрира статистически значимо по-често моносимптомно болестно начало ($t = 2,72$, $p< 0,05$). Разпределението на дефицита по функционални системи при случаите с моносимптомно начало в група А и група Б е представено на фиг.1 .

Не се установяват сигнификантни разлики, но трябва да се отбележи високия относителен дял на първата проява с неврит на п. opticus при група Б. Резултати от изследваните клинични показатели при група В са представени на табл.3.

При група В се установи статистически значимо по-често моносимптомно болестно начало ($t= 2,98$, $p<0,050$). Разпределението на дефицита по функционални системи при пациентите с моносимптомно начало е представено на фиг.2.

Трябва да се отбележи високия относителен дял на първа болестна проява с неврит на п.opticus

Мултифакторният регресионен модел установи сигнификантна връзка между степента на остатъчния неврологичен дефицит, възрастта на първите прояви и участието на една или повече функционални системи при обективизиране на първата атака (възраст на първите прояви, $t= 2,93$, Sig= 0.012; моно/полисимптомно начало, $t= 3,81$, Sig= 0.02).

ОБСЪЖДАНЕ

При настоящото проучване се регистрират статистически значими връзки между клинични показатели за интензивност на патологичния процес в ранен стадий и клиничната характеристика в по-късните етапи. При пациентите със среден коефициент на екзацербация 0,5, при средна продължителност на болестта 106.14 месеца, се установи сигнификантна връзка между появата на втори пристъп след 24-ия месец от началото и по-ниската средна честота на пристъпите в края на наблюдавания период. При този контингент анализът на началните клинични признаци открива значимо по-висок дял на моносимптомното болестно начало. Тези данни се потвърждават и от други клинични наблюдения. /7,9/. Това е основание да определим два фактора, свързани с по-благоприятната прогноза -интервал между първи и втори пристъп \geq 25 месеца и моносимптомно болестно начало. Тази зависимост се установява и при болните с бенигно протичане със средна продължителност на болестта 153.57 месеца. При нашето изследване 19% от проучения контингент отговаря на критериите за доброкачествена еволюция, приети от мнозина автори. Заболяването се диагностицира преди 25 годишната възраст, годишният коефициент на екзацербация е със средна стойност под 1, степента на неврологичен дефицит не надвишава 3,0 EDSS в края на наблюдавания период. Данните от нашето проучване потвърждават становището на Paty и съавт. за по-благоприятна прогноза при откриване на болестта преди 25-тата годишна възраст и резултатите на Weinsenker и съавт. за корелационна връзка между екзацербационния коефициент и степента на остатъчен неврологичен дефицит / 8,11/.

ИЗВОД

При ПРМС интервалът между първите два пристъпа и моно/полисимптомното болестно начало са прогностични фактори за тежестта на болестната еволюция.

Табл.1 Характеристика на изследваните клинични показатели при група А

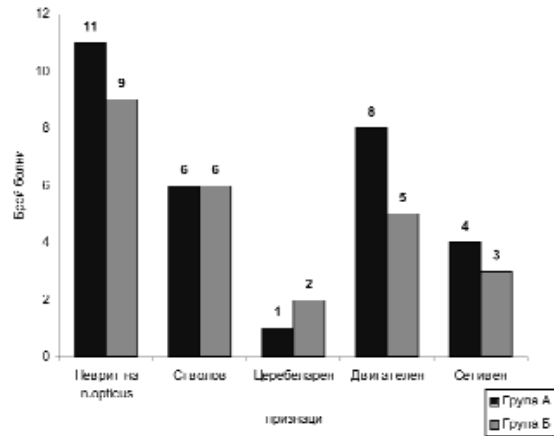
Показатели	Брой болни	%
Моносимптомно	30	49,2
Полисимптомно	31	50,8
Възраст на първи прояви mean ± SEM	29,36 ± 0,94	
Годишен екзацербационен коефициент mean ± SEM	1,28 ± 0,057	
Интервал между първи и втори пристъп (месеци) mean ± SEM	11,31 ± 0,99	
Средна продължителност на болестта (месеци) mean ± SEM	70,44 ± 6,89	1

Табл.2 Характеристика на изследваните клинични показатели при група Б

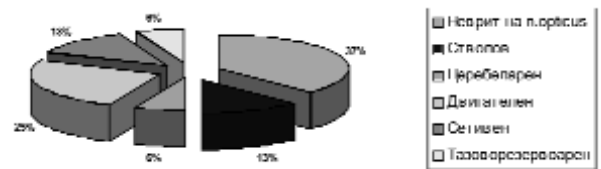
Показатели	Брой болни	%
Моносимптомно	28	71,79
Полисимптомно	11	28,21
Възраст на първи прояви mean ± SEM	28,32 ± 1,24	
Годишен екзацербационен коефициент mean ± SEM	0,5 ± 0,0001	
Интервал между първи и втори пристъп (месеци) mean ± SEM	60,54 ± 5,58	
средна продължителност на болестта (месеци) mean ± SEM	106,14 ± 7,77	

Табл.3 Характеристика на изследваните клинични показатели при група В

Показатели	Брой болни	%
Моносимптомно	16	84,2
Полисимптомно	3	15,8
Възраст на първи прояви mean ± SEM	24,57 ± 1,58	
Годишен екзацербационен коефициент mean ± SEM	0,78 ± 0,09	
Интервал между първи и втори пристъп (месеци) mean ± SEM	56,57 ± 10,94	
Средна продължителност на болестта (месеци) mean ± SEM	153,57 ± 6,43	



Фиг.1 Разпределение на дефицита по функционални системи при моносимптомно начало при група А и група Б



Фиг.1 Разпределение на дефицита при моносимптомно болестно начало, група Б

ЛИТЕРАТУРА

1. Български алгоритъм за диагностика и лечение на Множествената склероза. Българска неврология, 2002, 3, 99-113.
2. Andersen O., Runmarker B. Natural history of multiple sclerosis. Eur.J.Neur. 1998, 5, (Suppl 2), 13-142.
3. Coyle PK Diagnosis and classification of inflammatory demyelinating disorders. In : Multiple Sclerosis, Diagnosis, Medical Management and Rehabilitation, eds. J. Burks, K. Johnson, New York, Demos, 2000, 81-93.
4. de Castro P, Alegre M, Moncada R, Vicens A. Prognostic factors for progression and disability in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2001, 7, (Suppl 1), 528.
5. Kesselring J. Clinical patterns of multiple sclerosis. Eur J Neur 1998, 5, (Suppl 2), 11-12.
6. Milonas J. Benign Multiple Sclerosis. Int MSJ, 1997, 3, 76-79.
7. Ozakbas S, Idiman E, Pakoz B, Uysal U. Survey of multiple sclerosis; preliminary results. Multiple Sclerosis, 2001, 7, (Suppl. 1), 126.
8. Paty D, Hartung H-P, Ebers G Management of relapsing- remitting Multiple Sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. Eur J Neur, 1999, 6, (Suppl. 1), 1-35.
9. Pokryzko-Dragan A, Gruszka E, Bilinska M. Early prognostic factors in relapsing- remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2003, 9, (Suppl. 1), 98.
10. Rice GPA. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis; observations from the London study group. Multiple Sclerosis, 2002, 8, 81-82.
11. Weinshenker BG, Bass R, Rice GPA. The natural history of multiple sclerosis; a geographically based study –2, predictive value of the early clinical course. Brain, 1989, 112, 1419-28.

Оригинални статии

МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ОСОБЕНОСТИ НА КЛИНИЧНАТА ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОТЕНЦИАЛА НА ИМУНОТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР

М.Манова, И.Костадинова, Т.Василева

SUMMARY

MULTIPLE SCLEROSIS-PECULIARITY OF THE CLINICAL FEATURES AND THE POTENTIAL FOR IMMUNOTHERAPY RESPONSE.

M. Manova, I. Kostadinova, T. Vasileva

Multiple sclerosis (MS) is an immunologically determined, organ-specific disease with multicausal etiology including genetic and environmental factors. The main three patterns of the course-relapsing, primary and secondary progressive presented the chronic development of the morbid process, leads to disability of the patients for variable time. In the last few years, a long term treatment with immunoeffective products-BIFN, Cop 1, antineoplastic drugs are applied according on the stage of the disease. The present investigations established a dependency between the clinical characteristic, patomorphological findings and potential for immunotherapeutic response. Thoroughness knowledge of the clinical progression will allow identify the most appropriate treatment for the exact stage of a pathological process. This will optimize the goal pursued by expensive therapies, i.e. to delay the disabilities and preserve for a long time the quality of life in patients with MS.

Key words: multiple sclerosis, genetic factors, immunopathogenic spectrum, clinical course, predictive factors.

РЕЗЮМЕ

Множествената склероза /МС/ е имунообусловено органоспецифично заболяване с мултифакторна етиология, включваща генетични фактори и фактори на външната среда. Трите основни форми на протичане – пристъпно, първично и вторично прогресивно отразяват хроничното развитие на болестен процес, инвалидиращ пациентите за различен срок от време. През последните години в зависимост от стадия на болестта се прилага продължително лечение с имуноефективни препарати – BIFN, Cop 1, цитостатици. Съвременни изследвания разкриват зависимост между клиничната характеристика, патоморфологичните находки и потенциала на имунотерапевтичен отговор. Загълбоченото познаване на клиничното развитие ще позволи да се идентифицира най-подходящото лечение за определен етап на патологичния процес. Така ще се оптимизира целта на скъпите съвременни лечебни средства – отлагане на инвалидизацията и съхраняване за дълъг срок от време качеството на живот при болните от МС.

Ключови думи: multiple sclerosis, genetic factors, immunopathogenetic spectrum, clinical course, predictive factors.

Клиничната характеристика на Множествената склероза /МС/ е определящ фактор при избор на терапевтична тактика. Тази постановка е причина за съвременни изследвания – генетични, фармакогеномни, морфологични и клинични, разкриващи зависимост между патологичните находки, клиничните прояви и отговора към имунната терапия.

Завършени са три обширни генетични наблюдения при фамилии с МС в САЩ, Канада, Англия. Идентифици-

рат се 13 региона в хромозоми 5,6,17,19, свързани с възприемчивостта към болестта, но понятието “рисков контингент” засега не може да се дефинира. Генетичните изследвания потвърждават полигенната природа на МС, като разкриват междуиндивидуална хетерогенност и специфични разлики в популациите: HLA DR2 антигени често са асоциирани с МС в Северна Европа, DR14 и DQ2 антигени с МС в Турция, DR4 антигени с МС в Сардиния. Интериндивидуалната хетерогенност обуславя варианти в тежестта и качеството на имунната реакция и отговора към имуноефективното лечение. Фармакогеномно изследване от 1998 год. при пациенти с МС HLA DR2 хаплатип регистрира по-висока ефективност от терапия с COP1 в сравнение с BIFN-лечение. F. Zipp и съавт. 1996 год. установяват сигнификантно повишена секреция на TNF α и лимфотоксин от Т-клетъчни линии, получени от DR2+ донори в сравнение с Т-клетки от DR2- донори. /1,2,5,7,14,17/. Тези и други резултати изграждат теза за комбинации от гени на възприемчивостта, отговорни за типа демиелинизация, степента на неврологичен дефицит и потенциала на имунотерапевтичен отговор. Проучвания от такъв аспект ще изяснят терапевтичния проблем “responders-nonresponders” и генезата на различни клинични варианти:

- доброкачествени форми с нисък дефицит 20 години след началото;
- злокачествени форми с инвалидизация в рамките на месеци;
- летални форми, описани от Marburg.

Имунопатоморфологични наблюдения установяват отчетлива хетерогенност на лезионните огнища по отношение на възпалителния инфилтрат, степента на ремиелинизация и олигодендроцитните промени. Идентифицират се 4 различни образци на миелинната деструкция:

- демиелинизация с участие на макрофаги
 - демиелинизация с първична олигодендроцитна дистрофия и апоптоза в периферията на плаките
 - първична дегенерация на олигодендроцити с вторична деструкция на миелина
 - демиелинизация с участие на макрофаги, имуноглобулини, комплемент (антитяломедирана)
- Образците на демиелинизация са представени на Таб. 1

I и II образец са типични за опитната болест с класическо аутоимунно възпаление – Т-клетъчно или антитяло медирана миелинова деструкция.

III образец се наблюдава при вирус индуцираната експериментална болест и предполага вирусна етиология, Т-цитотоксични клетки и провъзпалителни цитокини, медиращи клетъчната смърт.

IV образец се установява при аутопсия на пациенти с първично прогресивен ход. Допуска се, че се дължи на генетично нарушение, дефект в метаболизма или отново на вирус индуциран механизъм

Задача на настоящи и бъдещи изследвания са отговорите на следните въпроси:

● Идентични ли са образците при даден пациент в определено време?

● Открива ли се корелация между образца, хода на протичане и дефицита?

● Необходимо ли е специфично терапевтично поведение за доминиращия образец?

Днес е известно, че аутопсионните находки при даден пациент показват еднаква специфичност.

Резултати за зависимост между патологичните находки и хода на протичане са представени на табл.2

IV образец е налице при първично прогресивен ход; III – при остро протичаща МС;

I и II образец, класически модели на аутоимунна лезия, са налице при всеки ход. (3,11)

Съвременни клинични изпитания проучват специфичното лечение за доминиращия образец.

От такъв аспект представлява огромен интерес проучването на H. Lassmann и съвм. 2000год. при 145 болни с МС. При пациентите със синдром на Devic демиелинизацията е от II-ри тип, при болните с концентрична склероза на Vano промените са от III-ти тип, при част от болните с първично прогресивен ход патоморфологията е от IV-ти тип. Провежда се плазмафереза при 10 пациенти. При 6 случая с демиелинизация от II-ри тип настъпва бързо подобрене, при 3 случая с демиелинизация от III-ти тип състоянието не се променя.(9)

Бъдещи имунопатоморфологични, фармакогеномни и клинични изпитания ще рамкират субтипа МС и специфичната лечебна тактика. Днес селекцията се основава на клиничната характеристика: ход на болестта, тежест на инвалидизация, честота и тежест на поредните атаки. Тези показатели стоят в основата на всички клинични изпитания като включващи критерии и крайна мярка за оценка ефекта от лечение. Чрез тях се идентифицират по-хомогенни популации от пациенти със сходен механизъм на миелинната деструкция и подобен потенциал на имунотерапевтичен отговор.

Един от аспектите на клиничната характеристика е хода на протичане. При МС този показател значително варира. Смърт по време на първата атака е необичаен феномен, фатален изход до 5-тата година е рядко изключение. Доброкачествената МС не е диагноза, а прогноза. Бенигният ход се дефинира единствено ретроспективно – 10-20 години след началото при EDSS ≤ 3.0 степен. Между доброкачествените (> 20%) и тежки форми (> 20%) се разполагат мнозинството случаи-присъпно ремитиращите форми (65-85%) (4,6,8,10,16). Клинично наблюдение при 1099 пациенти, проследени в продължение на 25 години, регистрира трансформиране на присъпно ремитиращата форма в терапевтично по-неблагоприятната вторично прогресивна, при над 50 % от случаите до 10-та година след началото на болестта (среден период от 6 години за преминаване във вторично прогресивна фаза). Бързата прогресия се идентифицира чрез три основни показателя:

● висок брой на пристъпите през първите 2 години (повече от 5)

● кратък интервал между първите два пристъпа (0-2 години)

● кратък период до достигане на EDSS 3.0 степен (0-2 години) (13,15)

Изложените данни са добър клиничен ориентир за разкриване на рисковите болни, които трябва да започнат продължително лечение с BIFN, COP1, цитостатици. В тази връзка от съществено значение е оценката на регистрираните симптоми и признаци

според стадия на болестта. (12) Хроничните невро-

логични знаци са показател за дълготраен болестен процес и ранната поява подсказва по-неблагоприятна еволюция. (табл. 3)

Фактори, предсказващи по-добра прогноза са представени на табл. 4

Изложените данни потвърждават тезата, че трябва да се подхожда отговорно при определяне на терапевтичната стратегия. Задълбоченото познаване на клиничната характеристика ще позволи да се идентифицира най-подходящия момент за включване на продължително лечение с имуноефективни средства. Бъдещите наблюдения ще детайлизират степента на корелация между клиничната картина и генезата на болестта, за да се реши задачата на близките години - специфична интервенция за доминиращия образец при даден пациент

Табл. 1 Образци на демиелинизация при МС (MS Forum: Pathology and clinical features of multiple sclerosis. Athens, March, 2000)

Образец	Характеристика
Образец I	<ul style="list-style-type: none"> ● Увреждане на миелина ● Запазени олигодендроцити ● Инфилтрация с Т-клетки и макрофаги ● Липсват Ig-G и комплемент ● Бърза и почти пълна ремиелинизация
Образец II	<ul style="list-style-type: none"> ● Активиране на Т-клетки и макрофаги ● Наличие на плазматични клетки ● Отлагане на Ig-G и /или комплемент в мястото на активна миелинова увреда ● Загуба на олигодендроцити ● Бързо увеличаване на прогениторните клетки ● Изявяващи протеолипиден протеин (PLP) mRNA
Образец III	<ul style="list-style-type: none"> ● Олигодендроцититна дистрофия ● Инфилтрация с малък брой Т-клетки ● Активиране на микроглията ● Липсват Ig-G и комплемент ● Селективна загуба на миелин-свързан гликопротеин, селективно отделяне на миелин олигодендроцитен гликопротеин-причиняващ апоптоза ● Аксонални увреждания
Образец IV	<ul style="list-style-type: none"> ● Първична дегенерация на олигодендроцитите в периферията на лезиите ● Лезиите са инфилтрирани с макрофаги и Т клетки ● Тотална загуба на олигодендроцити в лезиите

Табл. 2 Клиничен ход и образци на демиелинизация (MS Forum: Pathology and clinical features of multiple sclerosis. Athens, March, 2000)

Образец	МС-тип				Общо (n)
	Остра*	Присъпно ремитент-на (n)	Вторична прогресивна (n)	Първично прогресивна (n)	
I	6	1	1	1	9
II	20	9	6	4	39
III	20	1	1	0	22
IV	0	0	0	3	3
Общо	46	11	8	8	73

Табл. 3 Хронични симптоми и признаци (D.Paty, H-P Hartung, G. Ebers et al. Eur J Neur, 1999)

Хронични симптоми и признаци	Честота %
Психични и когнитивни дисфункции	
Когнитивни промени	70
Депресия	25-40
Зрителни нарушения	
Зрителен нерв	65
Стволови и церебеларни функции	
Вертиго	5-50
Дизартрия	50
Атаксия	50-80
Нистагъм	85
Гръбначно-мозъчни функции	
Сетивна загуба	90
Хиперрефлексия	90
Слабост в крайниците	90
Спастицизъм	50
Автономни функции	
Тазово-резервоарни нарушения	80
Констипация	70
Сексуални нарушения	мъже 50, жени 75
Умора	При повечето пациенти

ЛИТЕРАТУРА

1. Baranzini, S., Oksenberg, K. Role of genomics in studying MS. Int MSJ, 9,2002,3,91-99.
2. Bompreszi, R., Ristori, G. Gannoni, S et al. MS genetics: new biotechnologies for structural. Int MSJ,6,1999,2,43-49.
3. Bruck,W. Clinical implications of neuropathologic findings in MSS. In L.Kappos, H-P Hartung. International Schering Symposium 10 years Betaferon,2003, March 15 th , Prague,4-5.
4. Clinicians and people with Multiple Sclerosis – Views on Multiple Sclerosis and its management. In: D.Bates /Chairman/ Prognosis. Proceedings of the MS Forum Symposium 15th ECTRIMS /4th ACTRIMS Joint Congress,1999,Sept.,Basle, 14-16.
5. Coyle,P. Diagnosis and classification of inflammatory demyelinating disorders. In Multiple sclerosis,Diagnosis,Medical Management and Rehabilitation, eds. J.Burks, K.Johnson.New York, Demos,2000,81-93.
6. Ebers,G.,Paty,D. Natural history studies and application to clinical trial. In Multiple Sclerosis, eds. D.Paty, G. Ebers. Philadelphia, F.A.Davis Company, 1997,192-228.
7. Genetic factors in Multiple Sclerosis In : G.Ebers /Chaiman/ Spetial populations what tell us about Multiple Sclerosis Proceedings of the MS Forum Modern Management,Workshop,1995,Oct.,Boston,29-32.
8. Kesselring, J. Clinical patterns of Multiple Sclerosis.Eur J.Neur, 5,1998,suppl

Табл.4 Прогностични фактори в началните етапи на заболяването (D.Paty, H-P Hartung, G. Ebers et al. Eur J Neur, 1999)

Фактор	Относително добра прогноза	Относително лоша прогноза
Пол	Жени	Мъже
Възраст на начални прояви	> 25 години	<40 години
Начални признаци	Сетивни	Двигателни
Клиничен ход	Пристъпен	Хронично прогресивен
Период на достигане на EDSS - 3.0	Дълъг	Кратък
Екзарбационен коефициент в първите две години	Нисък / повече от 1 година	Висок до 2-ри пристъп

2. 511-512.
9. Lassman,H. Pathology of Multiple Sclerosis /abstract/. J Neur Sci, 187,2001, suppl 1,320.
10. Milonas,J. Benign Multiple Sclerosis. Int. MSJ, 3, 1997, 3, 76-79.
11. Pathology and Clinical Features of Multiple Sclerosis. In M.Clanet, S. Fredikson /Chaiman/. The pathology of Multiple Sclerosis, Proceeding of the MS Forum Modern Management Workshop, 2000,March,Athens,6-8.
12. Paty,D., Hartung,H-P,Ebers,G et al. Management of relapsing-remitting Multiple Sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. Eur J Neur,6,1999, suppl 1, 1-35.
13. Rice,g. The natural history of secondary progressive Multiple Sclerosis: observations from the London Study Group.Multiple Sclerosis,8,2002,1,81-82.
- 14.Robertson, N., Wood, N., Holmans, P. et al. Strategies for the identification of susceptibility genes in Multiple Sclerosis. Int MSJ,2,1995,2,40-49.
15. Siva, A., Kantarci,O. An introduction to the clinical spectrum of inflammatory demyelinating disorders of the central nervous system. In: Frontiers in Multiple Sclerosis, eds. A. Siva, J.Kesselring, A,Thompson. London, Martin Dunitz, 1999,4-6.
16. Thompson,A. Clinical review of Multiple Sclerosis. Clin Immunother, 5,1996,suppl 1, 1-5.
17. Zipp,F., Hohlfeld,R. Cytokines and Immunogenetic associations in Multiple Sclerosis. Int. MSJ,4,1997,2,45-51.

Оригинални статии

ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ II ТИП

С. Новачкова¹, Г. Ончева¹, Д. Попова², Д. Атанасова, Н. Мурадян
МБАЛ “ Царица Йоанна, Неврологична клиника, ¹МБАЛ “ Св. Иван Рилски “, Нервно отделение
²МБАЛ “ Царица Йоанна “, КТВБД

SUMMARY

ELECTROMYOGRAPHICAL SURVEY ON PATIENTS WITH DIABETES – II TYPE

S. Novachkova, G. Oncheva, D. Popova, D. Atanasova, N. Muradjan

Diabetes is the most widespread metabolic disorder, which causes certain disabilities into the peripheral neurosystem. In order to indicate the most frequent changes in result of this disease, a survey has been applied on the upper and lower limbs' peripheral nerves by 84 patients, who had the diabetes – II type diagnoses. 47,6% of the patients were estimated as being with distal symmetrical polyneuropathy, 22,6% - with diabetical mononeuropathy multiplex, 19,1% - with distal sensorial polyneuropathy, and by 10,7% a disorder in separate peripheral nerves was indicated – possible diabetical mononeuropathy. Regarding the kind of changes - whether it is demyelination or axon degeneration – according to the EMG data as most frequent appears combined changes type, however in cases of recent disorder more often low motor and sensorial answers and just slightly delayed conduction velocity were registered /CV/. By long-lasting disorders delayed CV is predominating, however only in few incidents there appear grave changes, most often in cases of heavy and improperly controlled diabetes.

Key words: Diabetes II typ II, peripheral neurosystem, polyneuropaty, mononeuropathy, EMG.

РЕЗЮМЕ

Диабетът е най-разпространеното сериозно метаболитно нарушение, което причинява увреждания на периферната нервна система. При 84 пациенти с клинична диагноза Диабет II тип са изследвани периферните нерви на краката и ръцете с цел да се покажат най-честите промени при това заболяване. При 47,6 % от пациентите картината е преценена като дистална симетрична полиневропатия, при 22,6 % - като диабетен множествен мононеврит, при 19,1%- като дистална сетивна полиневропатия и при 10,7% е установено увреждане на отделни периферни нерви- вероятен диабетен мононеврит. Относно вида на промените (демиелинизация или аксонална увреда) оценени според ЕМГ- данните, най-често са установени смесен тип промени, но при малка давност на заболяването по- често са регистрирани ниски двигателни и сетивни отговори и само леко забавена скорост на провеждане (СП). При по- голяма давност преобладава забавената СП, но само в единични случаи промените са тежки, най-често при тежък и не добре контролиран диабет.

Ключови думи: Диабет II тип, периферна нервна система, полиневропатия, мононевропатия, ЕМГ.

Увреждането на периферните нерви е най-честото усложнение на захарния диабет и е причина за най-разпространената полиневропатия (2,6, 8, 9). Поради различните си клинични характеристики диабетът се разделя на две основни групи – тип I- инсулинозависим и тип II- инсулинонезависим, наричан още диабет с късно начало или

възрастов диабет.(4, 7, 8, 10). Увредата на периферната нервна система (ПНС) според различните автори настъпва в 50- 70 % от случаите и се явява в различен етап от развитието на заболяването (1, 3). Това е най-голямата причина за увреждане на ПНС (11). Много фактори играят роля в патогенезата на неврологичните промени патология в ендоневралния метаболизъм, регулиран кръвен ток, автоимунни механизми. Най- много автори приемат водещата роля на исхемичната увреда в резултат на микроваскулити (което е потвърдено и експериментално), но не се отрича и нарушение в метаболизма на нервните тъкани, както и комбинация от двете (3, 5, 9, 10). В ПНС се установява и аксонална дегенерация и демиелинизация и има различни мнения кой процес е по- първичен и зависим или не от другия (2, 11). Според много автори първична е аксоналната дегенерация, която започва с фокална загуба и изтъняване на влакната, фокална периневрална некроза, оток и вторична демиелинизация. Електромиографията навлиза широко в диагностиката на диабетната полиневропатия още от 1950г, но най-вече с въвеждането в рутинната практика на изследването скоростта на провеждане (СП) по периферните нерви. По- късно се прибавят оценката на амплитудите (А) на моторните отговори (М) и на сетивните отговори (СНАП), както и прилагането на групи ЕМГ- методи- изследване на F – вълна, H- рефлекс и гр.

ЦЕЛ на нашето проучване е да се покажат най- често срещаните ЕМГ промени при пациенти със захарен диабет тип II.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследвани са 84 пациента с диагноза захарен диабет тип II, преминали за 6 месеца през ЕМГ- лабораториите на МБАЛ “ Царица Йоанна “ и МБАЛ “ Св. Ив. Рилски “. Разпределението им по пол и възраст е показано на табл. 1. Според давността на диабета са оформени 3 групи (табл. 2). Изследването се проведе с повърхностни електроди по стандартните методи.

Изследвах се: а.) проводимостта по двигателните влакна на nn fibularis, tibialis, ulnaris, medianus и са отчитани СП и М; б.) проводимостта по сетивните влакна на nn suralis, medianus, ulnaris – отчитани са дисталното латентно време (ДЛВ) и СНАП;

в.) H- рефлекс от m.soleus. Общо са изследвани 511 двигателни нерва (284 на краката 227 на и 227 на ръцете), 260 сетивни нерва и 82 H- рефлекса.

РЕЗУЛТАТИ

При опит да разделим пациентите и изследваните при тях нерви според типа увреждане (демиелинизация или аксонална увреда) по ЕМГ- критерии, се установи, че при някои случаи в едни нерви се регистрира забавена СП, а при други само ниски моторни или сетивни отговори. От табл. 3 се вижда, че в 57,9% от изследваните нерви е установена смесен тип увреда, в 28,9% е забавена СП по двигателните влакна, т. е. налице са признаци на демиелинизация и в 13,5% не е установена забавена

проводимост, а само ниски моторни отговори. Това са предимно пациенти с давност на диабета до 5г. От изследваните 84 nn surales в 55 нерва е липсвал СНАП, в 32, 1 % е с намалена амплитуда. При някои от последните има и леко удължено ДЛВ (7 нерва). NN medianus и ulnaris се увреждат при почти еднакъв процент пациенти, но значително по- леко. Не са установени липсващи отговори. Най-често е намалена амплитудата на СНАП и в няколко случая е регистрирано по-изразено увреждане с удължаване на дисталните латенции, което е най-често за n. medianus (табл. 4). При някои от пациентите е увреден само n.suralis, но при повечето е налице и по-леко засягане и на нервите на ръцете.

Според разпространението на увредата на ПНС, въз основа на ЕМГ-данните, при нашите пациенти се оформиха 5 групи (табл. 5). Повечето (47,6 %) са преценени като дистална симетрична сензомоторна полиневропатия (ДССМП). При тях са налице признаци и на забавено провеждане по двигателните влакна и на ниски моторни отговори. Преобладава забавеното провеждане в долните крайници. В ръцете отклоненията от нормата са много по- леко изразени и засягат предимно сетивните влакна. Това се установи във всички възрастови групи. Н- рефлексът при всички е с намалена амплитуда, но липсва само в единични случаи.

При 22,6% от пациентите е преценено, че ЕМГ-картината съответства на множествена диабетна мононевропатия (МДМН). При тях нервите на краката са увредени несиметрично и нееднакво. СП е по леко променена, по-чести са ниските М- отговори. Обикновено е засегнат n. fibularis. N. tibialis показва леко забавена СП. Липсва СНАП в краката. Клинично при тези пациенти са чести амиотрофичите. Промените на Н- рефлекс са по-изразени и той често е едва набелязан.

При 16 лица (19,1%) е установено увреждане само на сетивните влакна в краката и ръцете и са оценени като дистална симетрична сетивна полиневропатия (ДССП). Трябва да отбележим, обаче, че това са пациенти с малка давност на заболяването- 1- 5г., поради което се въздържахме от интерпретиране на тези резултати. Не се установи зависимост от възрастта на пациентите.

При 9 болни с диабет изпратени със съмнение за диабетна полиневропатия се установи увреждане на отделни периферни нерви- при 7 на nn medianus в китката, при 1- на n.ulnaris в лакета и при 1- на n.fibularis. Те бяха преценени на този етап като диабетна мононевропатия (МНП), но поради малката давност на заболяването- до 3г., бяха оставени под наблюдение.

Тук не са включени пациентите, при които на фона на увреда на повече периферни нерви, по- тежко страдат посочените.

Най- често при нашите пациенти е увреден n. fibularis, следван от n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris.

ОБСЪЖДАНЕ И ИЗВОДИ

Нашите данни показват, че въпреки голямото разнообразие на увреждания на ПНС от диабета, според ЕМГ – промените пациентите могат да бъдат групирани в няколко групи. Опити за класификация се правят още от 19 в. Много автори и сега смятат, че всички класификации не са окончателни т. к. се базират на неспецифични критерии (10, 11). При нашите пациенти най- многобройна е групата на ДССМП, следвана от МДМН. При леките и умерено тежки полиневропатии, каквито са повечето при захарен диабет тип II, при по- малка давност на основното заболяване обикновено са налице

признаци на аксонална увреда и само лека демиелинизация. При по- голяма давност вече се установява смесен тип увреждане. При малко случаи, но с голяма давност на диабета са регистрирани значително забавени СП в краката. Не установихме зависимост от възрастта на пациентите и контрола на диабета (3). При нашите болни по- тежко са засегнати нервите на краката. И ние, както и др. автори (7, 8, 11), установихме субклинични ЕМГ- промени в сетивните влакна на ръцете при липса на оплаквания, но при налична изразена периферно стволова увреда на нервите на краката. Въпреки, че се смята, че при един и същ болен рядко съществува повече от един тип увреда (11), го установихме при много от нашите пациенти. Например- ниски моторни отговори по nn fibulares и леко забавено провеждане по nn tibiales. Обяснението е, че загубата на бързо провеждащи влакна в резултат на аксонална увреда може да доведе до леко забавена СП. Н- рефлексът е променен при всички наши пациенти, но и той, както и F-вълната, се повлияват от много фактори извън диабета. Поради това на този етап се въздържахме от интерпретирането им, но смятаме, че и те принадлежат на комплексното ЕМГ-изследване при тези пациенти (5).

В заключение смятаме, че ЕМГ- изследването може да насочи към увреждане на ПНС още в ранните стадии от развитието на диабета.

Най- добре позната на клиницистите е СП, но много важно е да се обърща внимание на амплитудите на отговорите при изследването на двигателните и сетивни влакна (11). Загължително е изследването на повече нерви. Нашето проучване потвърждава мнението и на други автори (3, 5, 10, 11), че заболяването не винаги протича симетрично и еднакво тежко. Наличието само на сетивни симптоми, както и засягането на отделни периферни нерви може да е както отделна форма на увреждане от диабета, така и начална манифестация на диабетна полиневропатия. Необходимо е динамично проследяване на пациентите и контрол на лечението с методите на клиничната електромиография.

Табл. 1 : изследвани пациенти

Изследвани	мъже	жени	общо
	39	45	84
Средна възраст	55,2	60,3	57,8

Табл. 2: Разпределение на пациентите според давността на диабета

Давност	1-5г	6-10г	над 10г
Брой пациенти	21	41	22

Табл.3. Тип увреждане на изследваните двигателни нерви.

	брой	%
Аксонална увреда	69	13,5
Демиелинизация	146	28,57
Смесен тип	296	57,9
Липса на отговори	0	0
Общо изследвани	511	

ЛИТЕРАТУРА

Табл. 4: ЕМГ- промени при изследваните сетивни нерви

	N.suralis		N. medianus		N. ulnaris	
	брой	%	брой	%	брой	%
Липса на отговор	55	65,4	0	0		
Нисък отговор	27	32,1	60	65,2	57	67,8
Удължено ДАВ	7	8,3	7	7,6	1	1,2
Б.О.	0		32	34,7	29	4,5
Общо изследвани	84		92		84	

* Сборът на изследваните нерви и на процентите не отговарят на общия брой изследвани, т. к. в някои случаи за 1 нерв се установява повече от една патология

1. Новачкова С., Б.Ишпекова: Електромиографско изследване при пациенти с полиневритен синдром при хемодиализа, хроничен алкохолизъм и диабет. Scripta periodica, 3, 2002, 54- 59.
2. Узунов Н.: "Диабетна полиневропатия" в Полиневрити и полиневропатии под редакцията на Проф. С. Божинов, София, Мед. и Физкултура, 1984, 163- 174.
3. Akkila P. E., J. F. Gauteru: Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: An update Best Pract. Res. Clin. Rheumatol, 6, 2003, 945- 970.
4. Azulay J. P., J. Pouget: Diabetic neuropathies. Rev. Pract., 15, 2001, 1783- 1787.
5. Dick P. J., J. E. Norell, P. J. Dick: Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculopathy. Neurology, 10, 1999, 2113 - 2121.
6. Kimura J. :Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: principles and practice, Oxford University Press, 2001, 652- 654.
7. Pastore C., V. E. Geijo- Barrientos, J. R. Dominguez: A comparisson of

Табл.5: Разпределение на пациентите според увреждането на периферните нерви.

	Брой	%
ДССМП	40	47,6
МДМН	19	22,6
ДССП	16	19,1
МНП	9	10,7
ОБЩО	84	100

ДССМП- дистална симетрична сензомоторна полиневропатия
МДМН- множествена диабетна мононевропатия
ДССП- дистална симетрична сензорна полиневропатия
МНП - мононевропатия

- electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy, Muscle Nerve, 12, 1999, 1667- 1673.
8. Perkins B., A., V. Bril: Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods, 7, 2003, 1167- 1175.
 9. Siemionow M., J. Demir: Diabetic neuropathy - pathogenesis and treatment. J.Reconstr. Microsurg., 3, 2004, 241- 252.
 10. Thomas P.K. :Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes, 2, 54- 57.
 11. Willbourn A. J. : Diabetic neuropathies in Clinical Electromyography ed. by F. Brown, Ch. F. Bolton, Boston, London, Oxford, Butterworth- Heinemann, 1993, 477-515.

Адрес за кореспонденция:

София 1504, ул. Бяло море N 8, МБАЛ "Царица Йоанна"
Неврологична клиника, тел. 9432525 ; 9432395
Доц. С. Новачкова

Оригинални статии

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ТОНИЧНАТА ЗЕНИЦА

С. Черникова, Ив. Търнев, А. Оскар, Б. Бужов

Неврологична Клиника, Университетска Александровска болница, София

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS OF TONIC PUPIL

S. Cherninkova, Iv. Tournev, A. Oscar, B. Buzhov
Clinic of Neurology, University Alexandrovka Hospital,
Sofia

Thirteen cases with isolated (local) tonic pupil due to involvement of the postganglionic parasympathetic fibers are reported. The typical syndrome of a tonic pupil with the following clinical signs is described: 1/ a mydriatic pupil with poor or absent reaction to light; 2/ normal, strong and tonic reaction to near stimuli with tonic and delayed redilation after constriction ; 3/ accommodation paresis; 4/ denervation supersensitivity to cholinergic drugs. The presumable cause of a tonic pupil syndrome in 6 of our patients is a viral infection (grippe, varicella, respiratory infections), in 1 – blunt orbital trauma, in 1 – local anesthesia, in 1 – probable ischemia of the ciliary ganglion or short ciliary nerves.

In 4 of patients the etiology is unclear. In most patients a dynamic follow-up is performed.

Key words: postganglionic parasympathetic lesion, tonic pupil.

РЕЗЮМЕ

При 13 болни е наблюдавана изолирана (локална) тонична зеница, резултат на лезия на цилиарния ганглий и/или на постганглионарните парасимпатикови влакна. Симптоматиката на тоничната зеница включва :1/ мидриатична зеница с неефективна или липсваща зенич-

на реакция на светлина; 2/ съхранена, силно изразена и тонична реакция на близки стимули с тонична и забавена регулация след зенична констрикция; 3/ пареза на акомодацията; 4/ генервационна хиперсензитивност към холинергични препарат. Предполагамата генеза на тоничната зеница при 6 болни е вирусна инфекция (грип, варицела, респираторни инфекции), при 1 – закрита орбитална травма, при 1 – локална анестезия, при 1 – вероятна исхемия на цилиарния ганглий или постганглионарните парасимпатикови фибри. При 4 пациенти етиологията е неясна. При болшинството болни е проведено динамично проследяване.

Ключови думи: постганглионарна парасимпатикова лезия, тонична зеница

Увредата на ganglion ciliare и /или на постганглионарните парасимпатикови влакна (nn.ciliares breves) клинически се проявява със синдрома на тонична зеница (tonic pupil). В началните стадии на този синдром може да се наблюдава картина на изолирана ортхалморепареза oculomotoria interna с неефективна зенична реакция на светлина и близък отговор, но по-късно се оформя характерната клинична констелация на тоничната зеница, а именно :

- мидриаза
- неефективна директна зенична реакция на светлина
- пареза на акомодацията с различна степен на проява

● сегментна пареза на ирисовия сфинктер, видима при биомикроскопското изследване на предния очен сегмент с шпалт-лампа

● съхранена, дори необичайно силно изразена и тонична зенична реакция на близки стимули

● забавена, тонична регулация на зеницата при смяна на погледа отблизо на по-далечни разстояния

● холинергична хиперсензитивност на генервираните мускули, която се проявява с изразена миоза на зеницата при инстилране в конюнктивалния сак на десетократно разреден пилокарпинов разтвор (0,1 % Pilocarpini hydrochlorici), който не води до промяна в диаметъра на нормални зеници

По данни на редица автори последният клиничен симптом от синдромокомплекса на тоничната зеница, а именно генервационната холинергична хиперсензитивност, не е достатъчно надежден, защото е описан и при болни с доказана преганглионарна парасимпатикова лезия, а не само при пациенти с постганглионарна парасимпатикова увреда /14, 16/.

Според други автори в някои случаи и нормални зеници могат да реагират на разреден пилокарпинов разтвор /15/. Въпреки оспорваната надеждност на този симптом, в контекста на цялата клинична симптоматика на тоничната зеница той има своята диагностична стойност.

В обобщен вид, най-характерна за тоничната зеница е дисоциацията между неефективната или липсваща директна зенична реакция на светлина и напълно съхранената реакция на зеницата за близък отговор /light- near dissociation/. Патогенетичното обяснение на този клиничен феномен е в нееднаквото разпределение на парасимпатиковите постганглионарни влакна по отношение на инервираните цилиарен мускул и ирисов сфинктер. 93 – 97% от постганглионарните фибри инервират m.ciliaris, отговорен за акомодацията, а останалите едва 3 – 7% от влакната инервират m.sphincter pupillae, осъществяващ зеничната констрикция. При настъпилата увреда на ganglion ciliare от оцелелите ганглийни клетки се формират ре-инервационни колатерали, които в много по-голяма степен обслужват акомодацията и съответно зеничната реакция при поглед наблизо (близък отговор), отколкото зеничната реакция на светлина / 10, 13, 16, 20 /.

Тоничната зеница може да се наблюдава като изолиран клиничен симптом или в съчетание и с друга неврологична симптоматика и в зависимост от това е общоприето наличието на три типа тонична зеница:

1/ невропатна тонична зеница

2/ тонична зеница като част от синдром на Holmes-Adie (известен в нашата литература като синдром на Adie)

3/ локална тонична зеница

При синдром на невропатна тонична зеница (neuropathic tonic pupil) тоничната зеница може да бъде част от генерализирана периферна или автономна невропатия, като може да се наблюдава като рядък феномен напр. при диабетна, алкохолна полиневропатия, при херпетични сензо-моторни невропатии, акутна пандизавтономия, при синдрома на Guillain-Barre, синдрома на Fisher, синдрома на Ross, синдрома на Shy-Drager, при системна амилоидоза и т.н./6, 16, 17 /. При тези случаи клиничната картина се владее от основното заболяване и по правило тоничната зеница е билатерална.

Синдромът на Holmes-Adie (или синдром на Adie), състоящ се от унилатерална или по-рядко билатерална тонична зеница в съчетание при около 80- 90% от болни-

те с колянна и/или ахилова арефлексия, но без прояви на изразена дисфункция на периферната нервна система, по-чест при жени в млада и средна възраст, е добре познат и в нашата литература. Въпреки популярността на синдрома, и до днес етиологията му остава неясна. Известна е хипотезата за ролята на невротропен вирус, увреждащ селективно освен цилиарния ганглий и постганглионарните парасимпатикови влакна, така също и клетъчните тела в дорзалните спинални колони, обясняваща колянната и ахилова арефлексия при болшинството болни. При синдром на Holmes-Adie след време е налице тенденция тоничната зеница да намалява по размер, въпреки че неефективната до липсваща зенична реакция на светлина продължава да персистира/ 16, 19 /. По правило ходът на заболяването е бенигнен и не се налага терапия.

При синдром на **локална тонична зеница** (local tonic pupil), резултат на изолирана увреда на цилиарния ганглий и/или на късите постганглионарни цилиарни нерви от инфламаторно, травматично, исхемично и друго естество, неврологичната симптоматика се изчерпва само със зеничната патология.

В болшинството случаи на изолирана (локална) унилатерална билатерална тонична зеница генезата е инфламаторна – наблюдава се при грип, респираторни вирусни инфекции, при варицела, херпес зостер, синуит, скарлатина, морбили, пертусис, дифтерия, хепатит / 7, 10, 12 /.

Други етиологични фактори са орбиталната травма – закрыта или пенетрираща; орбитални тумори; хориоидити; понякога ятрогенно – например при трансконюнктивална криотерапия или диатермия, при лазерна фотокоагулация, орбитална хирургия / 5, 7, 18 /.

Описани са редица случаи на исхемия на ganglion ciliare и nn.ciliares breves с поява на тонична зеница при болни с гиганто-клетъчен артериит, полиартериитис ногоза, хематологични и други заболявания / 3, 4, 8, 9, 11 /. При тези случаи клиничната картина се владее от основното заболяване, а тоничната зеница присъства като изолиран неврологичен симптом или в съчетание и с друга неврологична симптоматика.

Като казуистика тонична зеница е описана и непосредствено след локална анестезия с Лидокаин и Адреналин по повод екстракция на зъб (исхемия? токсично въздействие?) / 16 /

Въпреки че синдромът на изолирана (локална) тонична зеница не е рядък, той понякога се пропуска или неправилно интерпретира, а в нашата литература е описан в единични съобщения / 1, 2 /. Познаването на специфичната клинична картина на тоничната зеница, отличаваща се в болшинството случаи със своя бенигнен характер, както и локализацията на лезията (орбитални структури), би спестило в много случаи скъпо струващи или инвазивни методи на изследване.

ЦЕЛ

Настоящото съобщение е клинична оценка на симптоматиката на изолираната (локална) тонична зеница, установена при група болни.

Контингент и методи на изследване: Представяме група от 13 болни с типична клинична симптоматика на изолирана (локална) тонична зеница, диагностицирана в Невроофтальмологичен кабинет, Клиника по неврология, Александровска болница за период от последните 6 години. Болшинството болни са проследявани амбулаторно в Невроофтальмологичен кабинет в продължение на някол-

ко месеца, а отделни случаи и до 2 години. Трима болни са били стационарно проследени в Клиниката по Неврология на Александровска болница. Разпределението по възраст и пол на болните е следното: 11 жени и 2 мъже; възрастта им варира от 11 до 55 години. Десет болни са били насочени за консултация в Невроофтальмологичен кабинет в близките няколко дни или седмици след появата на зеничната патология, а 3 болни – в по-късен период след развитието на клиничната симптоматика.

При всички болни е проведено невроофтальмологично изследване, включващо определяне на зрителна острота с корекция, изоптерна кинетична периметрия, офталмоскопия, биомикроскопия на преден очен сегмент, измерване диаметра на зениците с пупилометър на Нааб, изследване на зенични реакции на светлина и близък отговор (акомодация и конвергенция), реакция на зениците на локално поставен в конюнктивалния сак разреден десетократно пилокарпинов разтвор (0,1 % Pilocarpini hydrochlorici). При всички болни бе изследван неврологичния статус и при всички бяха проведени невроизобразяващи методи на изследване като СТ, MRI и MR ангиография (последната при 3 болни). Някои от тези изследвания са проведени преди насочване на болните за консултация с невроофтальмолог. По преценка при някои амбулаторни болни се правеха и рутинни лабораторни изследвания, включително и микротест за лус.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В резултат на проведеното невроофтальмологично изследване при 13 болни бе диагностицирана тонична зеница, като при 12 тя бе унилатерална, а при 1 – билатерална. Оплакванията при болшинството болни, накарала ги да потърсят лекарска помощ, бяха еднотипни – внезапно появило се “разширяване” на зеницата, “леко замъглено зрение със същото око”, особено при четене, понякога лека светлост. Разпределението на болните в зависимост от етиологичния фактор е следното:

при 2 болни тоничната зеница се явява непосредствено след вирусна инфекция с висока температура, преценена като “ грип” по време на грипна епидемия;

при 3 – след остра респираторна инфекция, но без изразени интоксикационни прояви;

- при 1 – след варицела;

- при 1 – след закрыта травма на орбитата ;

- при 1 – след локална анестезия с Лидокаин и Адреналин по повод екстракция на зъб,

- при 1 болен с вроден сърдечен порок след сърдечна операция (клапно протезиране) - предполагаема исхемична (микроемболична) генеза

- при 4 болни – без явен провокиращ момент

Клиничната картина при всички 13 болни включваше гореизброените отделни симптоми, съставляващи цялостната констелация на тоничната зеница. При болшинството болни анизокорията бе манифестна, като разликата в диаметра на двете зеници бе от порядъка на 2 до 4 мм. Само при две болни с по-голяма давност на заболяването анизокорията бе по-дискретна – от 1,0 до 1,5 мм разлика в диаметра на двете зеници. При всички 13 болни бе налице характерната дисоциация между неэффективната до липсваща зенична реакция на светлина на тоничната зеница и напълно съхранената ѝ и тонична реакция на близък отговор. При всички болни бе намерен характерния “тоничен” компонент – забавена регулация на тоничната зеница при промяна на погледа отблизо на по-далечни разстояния, като само при една бол-

на той бе по-дискретно проявен. При всички болни реакцията на разреден пилокарпинов разтвор бе положителна за тоничната зеница и отрицателна за нормалната зеница, като при единствената пациентка с билатерална тонична зеница реакцията бе двустранно положителна.

Освен наличие на тонична зеница, не се установиха други отклонения от офталмологичния статус.

Неврологичният статус бе нормален при всички, включително напълно съхранените сухожилни и нагкостни рефлексии. Само при болната с травматична генеза на тоничната зеница се намериха данни за лекостепенна спастична парапареза, преценени след проведеното стационарно изследване като израз на съдова миелопатия. Невроизобразяващите методи на изследване – СТ, MRI, MR ангиография бяха в граници на нормата при изследваните болни. Допълнително проведените изследвания при отделни болни, като рутинни лабораторни, ликворологични и други, също не показваха патологични отклонения.

При 6 от общо 13-те наши болни с данни за локална тонична зеница етиологията бе несъмнено предшестващата вирусна инфекция. При единични болни установихме ролята и на други, описани в литературата етиологични фактори като травма на орбитата, локална анестезия, предполагаема микроемболизация.

По-специален интерес представляват останалите 4 болни, при които не се установи определен провокиращ (етимологичен) фактор. При тях липсваха анамнестични и клинични данни за наличие на системно заболяване; проведените рутинни лабораторни и невроизобразяващи изследвания (СТ, MRI) не показваха отклонения от нормата. Неврологичният статус бе напълно нормален, включително не се установиха данни за колянна и/или ахилова хипо- или арефлексия. И 4-те болни бяха жени, със средна възраст =29,2 години. От анамнезата при две от тях “разширената зеница” е открита “случайно”, те не са имали манифестни оплаквания и трудно могат да определят точното време на появата ѝ. Поради това при тях не може категорично да се изключи ролята на предшестваща респираторна вирусна инфекция.

Динамично проследяване за срок от 6 месеца до 1 – 2 години бе осъществено при 9 болни със следните резултати:

- Подобрение на симптоматиката (отзвучаване на субективните оплаквания, намаляване диаметра на тоничната зеница почти до степен на нормализация) – при 6 пациенти, от които 3 с вирусна етиология на тоничната зеница, 1 – след локална анестезия по повод екстракция на зъб, 1 – с предполагаема микроемболична генеза, 1 – с неясна етиология на тоничната зеница

- Без промяна - при 3 пациенти, от които 1 с неясна етиология на тоничната зеница, 1 – с вирусна етиология, 1 – с травматична етиология

При типична картина на тонична зеница без данни за добавена неврологична симптоматика трябва да се предполага наличие на локална тонична зеница (local tonic pupil), резултат на изолирана лезия на ganglion ciliare и/или nn. ciliares breves. Въпреки спецификата на тоничната зеница, в диференциално-диагностичен план следва да се обсъди следната патология:

- Презанглионарна лезия на парасимпатиковите фибри на n. oculomotorius, протичаща с картината на orththalmoplegia oculomotoria interna. Характерна е абсолютна зенична неподвижност – липса на зенични реакции както на светлина (директна и индиректна), така също и на близък отговор (акомодация и конвергенция). Липсва

тоничен компонент. По правило не се наблюдава зенична реакция при инстилация на разреден пилокарпинов разтвор, въпреки че са описани изключения от това правило.

● Зенична патология при горзален мезенцефален синдром. Характерна е дисоциацията между реакция на светлина и близък отговор; налице са двустранно широки зеници, неразагирани на светлина, но със съхранена реакция на близки стимули (акомодация и конвергенция). Липсва тоничен компонент. Зеничната патология може да бъде начален симптом, но обикновено бързо се добавят и останалите клинични симптоми като супрануклеарна лезия на вертикалните верзионни очни движения, пареза на конвергенцията, ретракция на клепачите. Не се наблюдава зенична реакция на разреден пилокарпинов разтвор.

● Синдром на Argyll Robertson. Характерна е също дисоциация между реакция на светлина и близък отговор – липса на зенична реакция на светлина при съхранена реакция на близък отговор, но липсва мигриза, а е налице двустранна миоза. Зениците са разкръглени, налице е апрофия на ириса. Липсва тоничен компонент. Налице са и други белези на неврулес.

● Симпатикова иритация. Налице са едностранна или двустранна мигриза, съчетана с лек лагофталм. Зеничните реакции на светлина и близък отговор са съхранени или леко отслабени. Не се наблюдава зенична реакция на разреден пилокарпинов разтвор. Обикновено картината на симпатикова иритация за кратко време се заменя с отпадна симпатикова лезия, т.е. с поява на синдрома на Horner.

Синдромът на локална тонична зеница при голяма част от пациентите е с инфламаторна генеза и с бенижен ход. Налице е тенденция за подобряване на симптоматиката до степен на нормализация при динамичното проследяване на болните. Не се налага лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черникова, С., М.Кючуков, Н.Никоевски, И.Петрова. Към клиниката на ортхалмоплегия oculomotoria interna – постганглионарен тип (с принос на

еден случай). Neurologia Balkanica, 1998, 2, 3, 134 - 138.

2. Черникова, С., Д.Стоилова. Анализ върху пет случая със синдром "тонична зеница" (Tonic pupil). Българска Неврология, психиатрия и неврохирургия, 2002, 1, 3, 11 - 13.

3. Bennett, J., V. Pelak, Z. Mourelatos et al. Acute sensorimotor polyneuropathy with tonic pupils and an abduction deficit: an unusual presentation of polyarteritis nodosa. Surv. Ophthalmol., 1999, 43, 4, 341- 344.

4. Bowie, E., S. Givre. Tonic pupil and sarcoidosis. Am. J. Ophthalmol., 2003, 135, 3, 417 - 419.

5. Brooks-Kayal, A., G. Liu, S. Menacker et al. Tonic pupil and orbital glial-neural hamartoma in infancy. Am. J. Ophthalmol., 1995, 119, 6, 809 - 811.

6. Chakravarty, A., A. Mukherjee, D. Roy. Ross syndrome - a case documentation. Acta Neurol. Scand., 2003, 107, 1, 72 - 73.

7. Cmelo, J., M. Cernak. Tonic pupil. Cesk. Slov. Oftalmologia, 1995, 55, 1, 24 - 27.

8. Currie, J., S. Lessell. Tonic pupil with giant cell arteritis. Br. J. Ophthalmol., 1984, 68, 1, 135 - 138.

9. Foroozan, R., L. Buono, P. Savino et al. Tonic pupils from giant cell arteritis. Br. J. Ophthalmol., 2003, 87, 4, 510 - 512.

10. Gurwood, A., L. Lehn. Tonic pupils. Optometry today, 1999, Jul 2, 37 - 39.

11. Haider, S. Tonic pupil in lymphomatoid granulomatosis. J. Neuroophthalmology, 1993, 13, 1, 38 - 39.

12. Heger, T., G. Kolling, S. Dithmar. Atypical tonic pupil as a complication of chickenpox infection. Ophthalmologie, 2003, 100, 4, 330 - 333.

13. Irazzo, A., C. Roig. Adie's tonic pupil. Neurologia, 1996, 11, 7, 262.

14. Jacobson, D., R. Vierkant. Comparison of cholinergic supersensitivity in third nerve palsy and Adie's syndrome. J. Neuroophthalmology, 1998, 18, 3, 171 - 175.

15. Leavitt, J., L. Wayman, D. Hodge et al. Pupillary response to four concentrations of pilocarpine in normal subjects: application to testing for Adie's tonic pupil. Am. J. Ophthalmol., 2002, 133, 3, 333 - 336.

16. Miller, N. Disorders of pupillary function, accommodation and lacrimation. In: Walsh and Hoyt's Clin. Neuroophthalmology, 1995, 2, 4th Ed., Baltimore, Williams & Wilkins, chap. 31, 469 - 556.

17. Misu, K., T. Yoshihara, M. Yamamoto. Two families of Charcot-Marie-Tooth disease with Adie's pupil, axonal neuropathy and the Thr 124 Met mutation in the peripheral myelin protein zero gene. Rinscho-Schinkeigaku, 2000, 40, 2, 149 - 154.

18. Patel, J., L. Jenkins, L. Benjamin et al. Dilated pupils and loss of accommodation following diode panretinal photocoagulation with sub-tenon local anaesthetic in four cases. Eye, 2002, 16, 5, 628 - 632.

19. Rodriguez-Bamounevo, A., A. Herrero-Hernandez, Z. Vazquez-Martin. Holmes-Adie syndrome. Clinical case. Rev. Neurol., 1998, 160, 27, 1019 - 1020.

20. Smith, S. Pupil function: tests and disorders. In: Autonomic failure - a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system, 1992, Ed. R. Bannister, Oxford University Press, 433 - 434.

Адрес за кореспонденция:

доц. г-р Силвия Черникова

Неврологична Клиника,

УМБАЛ Александровска,

e-mail: cherninkova@inet.bg

GSM: 0888 531 142

Оригинални статии

ФЕНОТИПНИ ПРОЯВИ ПРИ БОЛЕСТ НА ШАРКО-МАРИ-ТУТ ТИП 1А С ДУПЛИКАЦИЯ НА ПЕРИФЕРЕН МИЕЛИН ПРОТЕИН 22 ГЕНА

В. Гергелчева¹, И. Търнев², В. Божнова¹, Б. Ишнекова³, В. Чакъргов⁴, И. Трайкова², Д. Богданова¹,
И. Литвиненко⁵, И. Кременски⁶, А. Йорданова⁶

¹УСБААНП "Св. Наум";

²Неврологична клиника, МБАЛ "Александровска";

³Неврологична клиника, МБАЛ "Царица Йоанна";

⁴Централна лаборатория по биомедицинско инженерство, БАН;

⁵Неврологично отделение, СБАЛДБ;

⁶Лаборатория по молекулярна патология, СБАЛАГ "Майчин дом"

SUMMARY

PHENOTYPE MANIFESTATIONS OF CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE TYPE IA AND DUPLICATION OF THE PERIPHERAL MYELIN PROTEIN 22 GENE

V. Guerguelcheva, I. Tournev, V. Bojinova, B. Ishpekova, V. Chakarov, I. Traikova, D. Bogdanova, I. Litvinenko, I. Kremensky, A. Jordanova

University Hospital of Neurology and Psychiatry "St. Naum"

Clinic of Neurology, "Alexandroff" University Hospital;

Clinic of Neurology, University Hospital "Queen Jovanna";

Central Laboratory of Biomedical Engineering, Bulgarian Academy of Sciences; University Hospital of Pediatrics;

Laboratory of Molecular Pathology, Specialized Hospital of Obstetrics and Gynecology

Hereditary motor and sensory neuropathy or Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most common monogenetically inherited disorder of the nervous system with a prevalence between 1-4/10 000. CMT is classified according to electrophysiological, pathological and genetic criteria. CMT 1A is associated most often with 1.5 Mb duplication including the peripheral myelin protein 22 gene (PMP22) and accounts for about 70% of the demyelinating neuropathies. We present the clinical and electrophysiological features of 16 Bulgarian patients with genetically verified CMT 1A in order to contribute to understanding the manifestations of this type of CMT. The patients present with a classical CMT 1A phenotype with onset of the disease in the first and second decade of life in 75% of them. The phenotype manifestations show intra- and interfamilial variability. The motor nerve conduction velocities are in the range 9 - 25 m/s. Considering the established proportion of PMP22 duplication among the demyelinating CMT forms in big populations and the number of the already genetically diagnosed Bulgarian families it's reasonable to test for PMP22 duplication preferentially in families with autosomal dominant inheritance as well as in sporadic cases with a demyelinating CMT phenotype.

Key words: hereditary motor and sensory neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, peripheral myelin protein 22.

РЕЗЮМЕ

Наследствената моторно-сетивна невропатия или болестта на Шарко-Мари-Тут /ШМТ/ е най-честото моногенно наследствено заболяване на нервната система, засягащо близо 1-4/10 000 индивида. ШМТ се класифицират на базата на електрофизиологични, патологични и генетични критерии. ШМТ 1А формата най-често

е свързана с 1.5 Мб дупликация, включваща гена за периферен миелин протеин 22 (PMP22) и съставлява около 70% от демиелинизиращите невропатии. Представяме клиничните и електрофизиологични данни при 16 български пациенти с генетично верифицирана ШМТ 1А с оглед обогатяване на знанията за фенотипната експресия при тази форма. Пациентите се представят с класически ШМТ 1А фенотип с възраст на начало на заболяването при 75% от тях в първите две десетилетия. Наблюдава се широка интра- и интерфамилна вариабилност на клиничната симптоматика. Скоростите на провеждане са в диапазона 9 - 25 m/s. С оглед установената в различни и големи популации най-висока честота на PMP22 дупликация като причина за демиелинизираща невропатия, както и с оглед диагностицираните вече не малък брой фамилии в България, целесъобразно е изследване на първо място за PMP22 дупликация при фамилии с АД унаследяване или спорадични случаи с ШМТ демиелинизиращ фенотип.

Ключови думи: наследствена моторно-сетивна невропатия, болест на Шарко-Мари-Тут, периферен миелин протеин 22.

ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствената моторно-сетивна невропатия или болестта на Шарко-Мари-Тут /ШМТ/ е най-честото моногенно наследствено заболяване на нервната система, засягащо близо 1-4/10 000 индивида (17). ШМТ се класифицират фенотипно основно на базата на електрофизиологични и патологични критерии (8, 9, 11). ШМТ 1 представляват демиелинизиращи форми с ниски скорости на провеждане /СП/ от електрофизиологичното изследване /пог 38 m/s за p.medianus/ и данни за ге- и ре-миелинизация при биопсия на периферен нерв. Известни са автозомно-доминантни, X-свързана доминантна и автозомно-рецесивни форми. ШМТ 2 са аксонални форми с нормални или близки до нормалните СП /над 38 m/s/ и данни за аксонална дегенерация от патологичното изследване. Известни са автозомно-доминантни и рецесивни форми. ШМТ 1 и ШМТ 2 се подразделят на подвидове на базата на молекулярно-генетичното изследване. Идентифицирани са понастоящем около 20 гена и 20 генетични локуса при наследствените периферни невропатии (12).

Доминантните демиелинизиращи ШМТ форми (табл.1) се смята, че преобладават във всяка една популация. ШМТ 1А формата съставлява около 70% от тях (3, 19). Тя е локализирана върху хромозома 17p11.2 и най-често е свързана с 1.5 Мб дупликация, включваща гена за периферен миелин протеин 22 /PMP22/. Съобщава се и за 18% честота на *de novo* дупликации сред ШМТ 1А паци-

енти (4). В около 1% от ШМТ 1 случаите, ШМТ 1А се свързва с точкови мутации в RMP22 гена (6). ШМТ 1Е обозначава фамилии с три специфични мутации в RMP22 гена, водещи до ШМТ в съчетание с глухота. Наследствената невропатия със склонност към парализи при приписване /ННПП/ се свързва в 84% от случаите с 1.5 Мб делеция, включваща RMP22 гена и по-рядко, с други мутации в RMP22 (19). Някои от случаите на Дежерин-Сота синдром и конгенитална хипомиелинизация са свързани с *de novo* хетерозиготни мутации в RMP22 гена.

В последните години в България се диагностицираха молекулярно-генетично различни форми ШМТ, включващи и ШМТ 1А с дупликация на RMP22 гена. През 2001 г. Иванова и сътр. съобщават за генетично верифицирани 12 български фамилии (13). Представяме клиничните и електрофизиологични данни при български пациенти и фамилии с ШМТ 1А с оглед обогатяване на знанията за фенотипната експресия при тази форма.

КОНТИНГЕНТ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В проучването са включени болни, изследвани в съответните клиници, амбулаторни пациенти и пациенти и родословия, изследвани по време на теренни проучвания по проблема в страната.

Изследвани са 18 пациенти с генетично верифицирана ШМТ 1А с дупликация на RMP22 гена. Пациентите са от пет фамилии с автосомно-доминантно унаследяване на заболяването, един случай е на 13 г. пациентка с *de novo* възникнала дупликация, установено с молекулярно-генетично изследване и на родителите и един случай – 46 г. мъж с неизяснена фамилна анамнеза (фиг. 1). Пациентите /7 жени и 9 мъже/ са на възраст по време на изследването между 13 и 86 г.

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1. Снемане на анамнеза и изследване на неврологичен статус. Мускулната сила е отчетена според *British Medical Research Council Scale* /MRC скалата/ като: 0, липсва контракция; 1, наличие на потриване или незначителна контракция; 2, наличие на активно движение при елиминиране на гравитацията; 3, наличие на активно движение срещу гравитацията; 4, наличие на активно движение срещу гравитацията и съпротива; 5, нормална мускулна сила. Сухожилно-надкостните рефлексии /СНР/ са отчетени като: /-/, арефлексия; /+/, хипорефлексия; /++/, норморефлексия; /+++/, хиперрефлексия.

2. Генеалогично изследване е проведено с оглед отграничаване на фамилни случаи с унаследен генетичен дефект от спорадични случаи с *de novo* възникнали мутации.

3/ Неврофизиологично изследване – електроневрография /ЕНГ/ е проведено по стандартна методика с повърхностни електроди. Използвани са нормативни стойности на съответните лаборатории.

Молекулярно-генетичният анализ е проведен в Лабораторията по молекулярна патология, СБАЛАГ “Майчин дом”.

РЕЗУЛТАТИ

Началните оплаквания при пациентите се състоят в нарушение в походката, слабост на стъпалата и деформитети на стъпалата. Възрастта на начало (табл. 2) варира широко между 7 и 60 г /1-во десетилетие – 5 пациенти (28%), II-ро десетилетие – 8 пациенти (44%), по-късна възраст – 3 пациенти (17%)/. Двама от пациентите, на 62 и 86 г. възраст са асимптоматични. Девет

от пациентите се оплакват от изтръпвания, мравучкания в крайниците и схващане на мускулите на подбедриците. Шестима от пациентите се оплакват от слабост в пръстите на ръцете с дебют 5-40 г. след началните оплаквания в долни крайници. Ходът на заболяването се отчита като бавно прогресиращ.

От статуса при всички пациенти се установява дистална мускулна слабост в долните крайници, засягаща най-вече горзална флексия на пръстите и стъпалата. При 10 от пациентите слабостта е лека / ≥ 3 по MRC скалата/, а при останалите, с продължителност на заболяването – 4-41 г., е умерено тежка и тежка / ≤ 3 по MRC скалата/. Лека слабост за малките мускули на ръцете се установява при 13 пациенти, като при 6 от тях тя не се придружава от оплаквания. Проксимална мускулна слабост не се установява. Ахиловите и коленните рефлексии липсват при всички пациенти, стилорадиалните – при 10/18 пациенти, при останалите е налице хипорефлексия. Дистална хипестезия поне за една модалност в долни крайници се установява при всички пациенти, освен при асимптоматичния мъж на 86 г., а в горните крайници – при 6 пациенти. В най-голяма степен е засегнат усетът за допир и болка /при 83% от пациентите/, следван от вибрационния усет /75%/ и ставно-мускулния усет /50%/. Дистална мускулна хипотрофия в долни крайници се установява при всички пациенти, освен при асимптоматичния мъж на 62 г., а в горни крайници – при 9/18 пациенти. При 8 пациенти мускулната хипотрофия засяга целите подбедрици. При 14 пациенти е налице висок свод на стъпалата, а при пациент 6 – плоски стъпала. Сколиоза се установява при пациенти 8 и 16 на възраст 13 и 17 год. Походката е абнормна, степенна при всички, освен при двамата асимптоматични пациенти и при мъжа на 46 г. с давност на заболяването 6 г. При една пациентка на възраст 46 г. и давност на заболяването – 36 г. е налице и сензорна атаксия. Тремор, засягане на черепно-мозъчните нерви или автономните функции липсват.

ЕНГ (табл. 3) е проведена при 9 пациенти от сегемте фамилии на възраст 12-56 г. При всички пациенти са налице данни за моторно-сетивна демиелинизираща дифузна полиневропатия – снижени СП в демиелинизиращия диапазон и удължени ДЛВ. СП са в диапазона 9-25 m/s в долни крайници и 12-23.8 m/s в горни крайници /норма >41 m/s в долни крайници и >48 m/s в горни крайници/. Стойностите на СП са независими от възрастта на изследване, както и от възрастта на начало на оплакванията. При повечето от пациентите не се открива СМАП от m. extensor digitorum brevis във връзка с вторична аксонална дегенерация на n. fibularis и напредналата атрофия на мускула. Амплитудите на СМАП са силно снижени в долни крайници при всички пациенти и леко снижени в горни крайници при половината от изследваните нерви. Изследването на сетивните влакна е абнормно при всички пациенти. СНАП при стимулация на n. suralis не се получава при нито един от пациентите, а в горни крайници СНАП се получава само при пациентката на 13 год., с нормална амплитуда и снижена СП.

ОБСЪЖДАНЕ

Характерните клинични прояви при генетично верифицирани ШМТ 1А фамилии и случаи с RMP22 дупликация са описани в обширни проучвания от Thomas и сътр. (1997), Birouk и сътр. (1997), Nicholson (1991) (23, 2, 20). Възрастта на начало на заболяването е най-често в първо десетилетие, но е възможно да варира. Известни са и

асимптоматични възрастни пациенти. Установява се типичен ШМТ фенотип с дистална мускулна слабост и хипотрофия, по-тежка за долни крайници, отслабени или липсващи сухожилно-нагкостни рефлексии, леки сетивни нарушения и често – висок свог на стъпалата. При около 12% от пациентите с ШМТ 1А Thomas и сътр. (1997) установяват постурален тремор на пръстите на ръцете по типа на Руси-Леви синдром, при някои от пациентите е налице и сензорна атакия (23). Други по-редки фенотипни вариации при ШМТ 1А включват: хипертрофия на задната група мускули на подбедриците, при по-тежките случаи – симптоматична булбарна и диафрагмална слабост, значителни сетивни нарушения с развие и на улцерации, плоски стъпала, сколиоза, ацетабуларна дисплазия, сензо-неврална глухота (1). В протичането на заболяването се установяват широки интер- и интрафамилни вариации от тежко засягане до асимптомно протичане на една и съща възраст. Диагностицирани са и възрастни асимптоматични пациенти, както и такива без всякакви клинични белези за ШМТ. Предполага се, че клиничните вариации се дължат на допълнителни генетични фактори, свързани с експресията на RMP22 гена, както и на фактори на средата.

Най-характерна електрофизиологична проява на ШМТ 1А са дифузно забавените СП (обзор в 18), което обозначава промени при заболявания, при които са засегнати всички миелинизирани влакна, по цялото им протежение. Наличието на блок в провеждането (намаление на проксималната амплитуда или площ на М-отговора >50% спрямо дисталната) или темпорална дисперсия насочват към мултифокални недифузни промени, както при хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия. СП при ШМТ 1А са най-често в диапазона 15-30 m/s за nn. medianus et ulnaris, понякога вариращи между 10 и 42 m/s (14, 16). Електрофизиологичната пенетрантност на RMP22 дупликацията е 100% дори и в ранно детство и при асимптоматични индивиди и е независима от възрастта на изследване (18, 2, 20).

Изследваните от нас 18 пациенти с RMP22 дупликация притежават класически ШМТ 1А фенотип. Налице е дистална слабост, по-изразена в долните крайници, сухожилно-нагкостна хипо- и арефлексия, деформитети на стъпалата и леки сетивни нарушения, засягащи всички модалности. В проучването на Вігоук и сътр. (1997) (2) най-често е засегнат проприоцептивния усет /над 70% от пациентите/, в нашето проучване той е засегнат при 75% от пациентите, а усетът за допир и болка – при 83%. Заболяването е свързано с лека до умерено тежка инвалидност и бавно прогресиращ ход. В двете проучвания (23, 2) възрастта на начало е най-често в 1-во и 2-ро десетилетие /70-85%/, в нашето проучване тя е до 20-та година при 72% от случаите, налице са и два асимптоматични случая на 62 и 86 г. мъже. При асимптоматичните пациенти са налице промени в неврологичния статус. Допълнителни признаци като сензорна атакия и сколиоза се наблюдават и в нашето проучване. Широката вариабилност по отношение на фенотипната експресия на RMP22 дупликацията личи дори и в рамките на едно и също родословие при родители и деца /пациенти 2 и 5 от 1-во родословие и пациенти 10 и 12 от 3-то родословие/. Тази вариабилност е отразена във възрастта на начало на оплакванията, в степента на мускулна слабост и в степента на инвалидизация. Честотата на *de novo* дупликация в нашето проучване е 5% /1 от 18 случая/. СП в нашето проучване са между 9 и 25 m/s, в най-честия демиелинизиращ диапазон за ШМТ 1А.

В цитираните две големи проучвания (23, 2) СП при всички пациенти са под 35 m/s /най-често в диапазона между 13 и 25 m/s/.

Представените клинични и електрофизиологични данни потвърждават описаната в литературата клинична картина при RMP22 дупликация – класически ШМТ фенотип, с вариабилно начало, но най-често в 1-во и 2-ро десетилетие, с вариабилна степен на засягане и СП в демиелинизиращия диапазон. С оглед установената в различни и големи популации най-висока честота на RMP22 дупликация като причина за демиелинизираща невропатия, както и с оглед диагностицираните вече не малък брой фамилии в България, целесъобразно е изследване на първо място за RMP22 дупликация при фамилии с АД унаследяване или спорадични случаи с ШМТ демиелинизиращ фенотип.

RMP22 съставлява 2% до 5% от общото протеиново съдържание на компактни миелин на всички миелинизирани влакна в периферната нервна система и се произвежда предимно от Швановите клетки. RMP22 се смята, че допринася за формирането и поддържането на миелина; придава му се роля и в клетъчния растеж и диференциация (10).

Предполага се ген-дозирен ефект като обяснение за доминантни фенотип при ШМТ 1А и ННПП – увеличен дозж на RMP22 гена при ШМТ 1А и намален генен дозж, водещ до намалена експресия на RMP22 гена при ННПП (5). Това корелира с относителното количество на RMP22 протеина установено в компактни миелин (24). Една от хипотезите за функцията на RMP22 протеина е, че той взаимодейства с миелин протеин нула /MPZ/ (7), така че промененото съотношение RMP22/MPZ дестабилизира миелиновата обвивка (21).

Въпреки, че ШМТ 1 се характеризира патологично и физиологично с демиелинизация, клиничните прояви на заболяването – слабост и хипестезия се причиняват от аксоналната дегенерация (обзор в 15 и 22), която е общ вторичен феномен на демиелинизиращите невропатии. Налице е корелация между степените на намалено количество миелин и аксонална загуба, потвърдена и от известните генетични ШМТ животински модели. Независимо от причината за демиелинизация, липсата на миелинова обвивка упражнява значително влияние върху калибъра на аксона, аксоналния транспорт, фосфорилацията и пакетирването на неврофиламентите и организацията на йонните канали в аксоналната мембрана. Определянето на причините за аксонална загуба при наследствените невропатии, дали механизмите са различни при демиелинизиращите и аксоналните невропатии и защо аксоналната загуба е зависима от разстоянието са важни въпроси с практическо приложение. Смята се, че прилагането на екзогенни фактори на растежа би могло да предотврати развитието на аксонална дегенерация, независимо от подлежащите причини (15).

Табл. 1. Доминантни демиелинизиращи ШМТ форми

ШМТ форма	Унаследяване	Ген
ШМТ 1А	Автомозно-доминантно	RMP22
ШМТ 1В	Автомозно-доминантно	MPZ/PO
ШМТ 1С	Автомозно-доминантно	LITAF/SIMPLE
ШМТ 1D	Автомозно-доминантно	EGR2
ШМТ 1E	Автомозно-доминантно	RMP22
ШМТ 1F	Автомозно-доминантно	NEFL
ННПП	Автомозно-доминантно	RMP22
ШМТ X	X-свързано доминантно	Cx3

Табл. 2. Клинични данни при пациентите с дупликация на RMR22 гена

Фамилия/ Пациент	Възраст на изсл. /пол	Възраст на начало /г./	Муск. сила Гкр/Дкр /MRC/	СНР Гкр/Дкр	Хипесте- зия Гкр/Дкр	Дист. муск. хипотр. Гкр/Дкр	Висок свог	Абнормна походка
I/1	20/ж	14	>3/>3	+/-	-/+	-/+	+	+
01/02/05	33/м	20	>3/≤3	-/-	-/+	-/+	-	+
01/03/05	52/ж	17	>3/≤3	-/-	+/+	+/+	+	+
01/04/05	57/ж	18	>3/≤3	-/-	+/+	-/+	+	+
01/05/05	62/м	асимпт.	5/>3	-/-	-/+	-/-	-	норма
01/06/05	86/м	асимпт.	>3/>3	-/-	-/-	+/+	-	норма
02/07/05	33/м	16	>3/>3	-/-	-/+	+/+	+	+
03/08/05	17/м	13	5/≤3	+/-	-/+	-/+	+, сколиоза	+
03/09/05	24/м	9	>3/≤3	+/-	+/+	-/+	+	+
3/10	41/ж	gemcka	>3/≤3	-/-	-/+	-/+	+	+
03/11/05	46/ж	10	>3/>3	-/-	+/+	+/+	+	+, атаксия
03/12/05	67/м	60	5/>3	+/-	-/+	-/+	+	+, леко
03/13/05	76/м	50	5/>3	+/-	-/+	-/+	+	+, леко
04/14/05	42/м	20	>3/≤3	+/-	+/+	+/+	+	+
04/15/05	12/м	6	5/>3	-/-	-/+	+/+	+	+, леко
5/16	13/ж	7	>3/>3	+/-	-/+	+/+	+, сколиоза	+
06/17/05	56/ж	15	>3/≤3	-/-	+/+	+/+	+	+
07/18/05	46/м	40	>3/>3	+/-	-/+	+/+	-	норма

Възраст на изсл., възраст на изследване в г.; асимпт., асимптоматичен;

Гкр, горни крайници;

Дкр, долни крайници;

СНР – стилорадиални и ахилови; хипестезия – при наличие на хипестезия поне за една модалност; дист. муск. хипотр., дистална мускулна хипотрофия

Табл. 3. Електрофизиологични данни при пациентите с дупликация на RMR22 гена

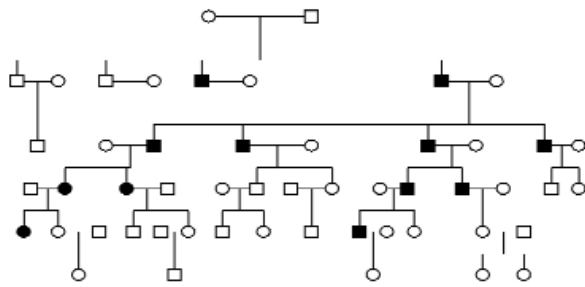
Пациент/ възраст /г./	N. peroneus	N. tibialis	N. medianus		N. ulnaris	
	СП / ДЛВ А	СП / ДЛВ А	моторни А	сетивни СП А	моторни СП / ДЛВ А	сетивни СП А
I / 20	НП	17 / 13 0.3	НИ	НП	13.3 / 8 1.0	НП
7 / 33	НП	НП	19.5 / 9.2 3.4	НП	17.4 / 5.3 8.4	НП
8 / 17	НП	25 / 9.6 1.0	22.3 / 7.1 4.4	НП	23.8 / 8.5 4.5	НП
10 / 41	НП	НП	18.4 / 8.8 8.0	НП	22.1 / 6.3 6.3	НП
14 / 42	14 / 14.4 4	НИ	НИ	НП	16.7 / 11.2 4.2	НП
15 / 12	15.3 / 24 0.5	НИ	НИ	НП	13 / 11.7 1	НП
16 / 13	11 / 12.2 0.5	9 / 11.8 0.5	12 / 7.2 11.3	23.2 16.4	НИ	НИ
17 / 56	НП	НП	12/10 1.2	НП	18.6/11.7 0.4	НП
18 / 46	НП	НП	19.4/10.4 7.8	НП	17.6/7.3 3.4	НП

СП, скорост на провеждане в m/s;

ДЛВ, дистално латентно време в ms;

А, амплитуда на СМАП в μV и на СНАП в IV; НП, не се получава СМАП или СНАП;

НИ, неизследван; патологични стойности в получерно



Фиг. 1. Родословие на фамилия 1 с 1.5 Мб дупликация, включваща PMP22 гена

ЛИТЕРАТУРА

1. 3rd workshop of the European CMT consortium: 54th ENMC International Workshop on genotype/phenotype correlations in Charcot-Marie-Tooth type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies 28-30 November 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1998, 8, 591-603.
2. Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonneuve T, Forestier N, Agid Y, Brice A, Bouche P. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997, 120, 813-23.
3. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, Russo P, Kennedy S, Teebi AS, Scavina M, Williams LL, Mancias P, Butler JJ, Krajewski K, Shy M, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol.* 2002, 51, 190-201.
4. Bort S, Martinez F, Palau F. Prevalence and parental origin of de novo 1.5-Mb duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. (Letter) *Am. J. Hum. Genet.* 1997, 60, 230-233.
5. Chance PF, Abbas N, Lensch MW, Pentao L, Roa BB, Patel PI, Lupski JR. Two autosomal dominant neuropathies result from reciprocal DNA duplication/deletion of a region on chromosome 17. *Hum Mol Genet.* 1994, 3, 223-8.
6. De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 1997, 2, 370-87.
7. D'Urso D, Ehrhardt P, Muller HW. Peripheral myelin protein 22 and protein zero: a novel association in peripheral nervous system myelin. *J Neurosci.* 1999, 19, 3396-403.
8. Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathies. In *Peripheral Neuropathy.* (Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds) Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993, 1094-1136.
9. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol.* 1968, 18, 603-18.
10. Hanemann CO, Muller HW. Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth 1A

- (CMT1A) neuropathy. *Trends Neurosci.* 1998, 21, 282-6.
11. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain.* 1980, 103, 259-280.
12. Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database, www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/default.cfm
13. Ivanova N, Jordanova A, Kantardjieva A, Tournev I, Ishpekova B, Gergelcheva V, Daskalov M, Litvinenko I, Veleva S, Mitev V, Kremensky I. Molecular diagnostics of Bulgarian patients with CMT1 using polymorphic DNA markers. *BJMG* 2001, 4, 41-46.
14. Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy associated with a segmental duplication of chromosome 17. *Neurology.* 1993, 43, 1806-8.
15. Kamholz J, Menichella D, Jani A, Garbern J, Lewis RA, Krajewski KM, Lilien J, Scherer SS, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. *Brain.* 2000, 123, 222-33.
16. Killian JM, Tiwari PS, Jacobson S, Jackson RD, Lupski JR. Longitudinal studies of the duplication form of Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1996, 19, 74-8.
17. Kuhlensbaumer G, Young P, Hunermund G, Ringelstein B, Stogbauer. Clinical features and molecular genetics of hereditary peripheral neuropathies. *J Neurol.* 2002, 249, 1629-50.
18. Lewis RA, Sumner AJ, Shy ME. Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: A reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle Nerve.* 2000, 23, 1472-87.
19. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Lofgren A, Vandenberghe A, Latour P, Le Guern E, Brice A, Mostacciolo ML, Schiavon F, Palau F, Bort S, Upadhyaya M, Rocchi M, Archidiacono N, Mandich P, Bellone E, Silander K, Savontaus ML, Navon R, Goldberg-Stern H, Estvill X, Volpini V, Friedl W, Gal A, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet.* 1996, 4, 25-33.
20. Nicholson GA. Penetrance of the hereditary motor and sensory neuropathy Ia mutation: assessment by nerve conduction studies. *Neurology.* 1991, 41, 547-52.
21. Sereida M, Griffiths I, Puhlhofer A, Stewart H, Rossner MJ, Zimmerman F, Magyar JP, Schneider A, Hund E, Meinck HM, Suter U, Nave KA. A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuron.* 1996, 16, 1049-60.
22. Suter U, Scherer SS. Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat Rev Neurosci.* 2003, 4, 714-26.
23. Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL, Muddle JR, Tyson J, Malcolm S, Harding AE. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain.* 1997, 120, 465-78.
24. Vallat JM, Sindou P, Preux PM, Tabaraud F, Milor AM, Couratier P, LeGuern E, Brice A. Ultrastructural PMP22 expression in inherited demyelinating neuropathies. *Ann Neurol.* 1996, 39, 813-7.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Велина Гергелчева

Детска неврологична клиника

УСБАЛНП "Св. Наум"

Ул. "Д-р Любен Русев" №1, 1113 София

Тел: 02/9702 232

E-mail: vguerbliz@abv.bg

Описание на клиничен случай ПРОГРЕСИВНА СУПРАНУКЛЕАРНА ПАРЕЗА

П. Шомеков, Н. Никоевски, И. Търнев, С. Черникова,

И. Петрова, М. Райчева, В. Михайлова

Клиника по неврология,

УМБАЛ "Александровска", Медицински Университет, София

SUMMARY

Progressive supranuclear palsy /PSP/ is a rare movement disorder which is frequently misdiagnosed as Parkinson disease. The age of onset ranges from 45 to 75 years more often with gait and balance disturbances and unexplained repeated falling. Other core features are: slowness of movement, axial rigidity, supranuclear gaze palsy, pseudobulbar palsy, cognitive deficits and personality changes.

A 64 year old female was admitted to our clinic with a history of dizziness, vertigo, slowness of movement, axial rigidity and depression. She had been treated in an outpatient care with levodopa and antidepressants, but no clinical improvement occurred.

In our department she underwent complete neurological and neuropsychological examination, a variety of laboratory tests, lumbar puncture and MRI. Blood samples from the patient and her daughters were collected to perform genotyping testing.

On neurological examination extrapyramidal features, vertical supranuclear gaze palsy, pseudobulbar palsy, brisk tendon reflexes and Babinski sign were found. Neuropsychological testing revealed disturbances consistent with subcortical dementia. The examination of the CSF was unremarkable. Routine haematological and biochemical investigations were normal, except for slightly elevated cholesterol level. MRI findings showed hyperintense lesions in T2 weighted images in basal ganglia, internal capsules and midbrain accompanied by a general brain atrophy. Patient's clinical history, exam and studies were in accord of the diagnosis of PSP.

Key words: Progressive supranuclear palsy; vertical supranuclear gaze palsy.

РЕЗЮМЕ

Прогресивната супрануклеарна пареза /ПСР/ е рядко заболяване, което често погрешно се диагностицира ка-

то Паркинсонова болест. Началото на заболяването е между 45 и 75 години, най-често с нарушения в походката и равновесието и необясними многократни падания. Други основни симптоми са забавеност на движенията, аксиална ригидност, супрануклеарна погледна пареза, псевдобулбарна пареза, когнитивен дефицит и личностови промени.

Жена на 64 години беше приета в клиниката със замаяност, световъртеж, забавеност на движенията, аксиална ригидност и депресия. Амбулаторно провеждаше лечение с Л-ДOPA и антидепресанти, но нямала подобрение.

В клиниката при пациентката бяха осъществени пълно неврологично и невропсихологично изследване, различни лабораторни тестове, лумбална пункция и МРТ. Беше взета кръв от пациентката и нейните дъщери за извършване на генетично изследване.

От неврологичния статус бяха установени екстрапирамидни белези, вертикална супрануклеарна погледна пареза, псевдобулбарна пареза, оживени сухожилно-нагънати рефлексии и положителен симптом на Бабински. Нарушенията при невропсихологичното изследване бяха като при подкорова деменция. Изследването на церебралната течност беше нормално. Рутинните хематологични и биохимични показатели също, с изключение на леко повишеното ниво на холестерола. МРТ изследването откри хиперинтензни лезии при T2WI в базалните ганглии, вътрешните капсули и средния мозък наред с обща мозъчна атрофия. Анамнезата, статусът и изследванията съответстваха на диагнозата ПСП.

Ключови думи: прогресивна супрануклеарна пареза; вертикална погледна пареза.

През 1964 Steele, Richardson и Olszewski откриват различен синдром, който наричат ПСП. Това е невродегенеративно заболяване, което се характеризира с наличието на супрануклеарна офталмоплегия асоциирана с екстрапирамидни белези, псевдобулбарна пареза и когнитивни нарушения. Заболеваемостта е около 1.39 на 100 000, със съотношение мъже към жени 1,5:1. ПСП съставлява 5-6% от случаите диагностицирани като идиопатична Паркинсонова болест. Повечето случаи са спорадични, но са описани и фамилии с автозомно-доминантно унаследяване /Garcia de Yébenes et al, 1995/. В последните години има съобщения за случаи и с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Те са свързани с полиморфизма на tau-гена /Bennet et al 1998; Higgins et al 1998-1999; Spillantini and Goedert 2001/. Генотипът tau A0/A0 се асоциира често с ПСП.

Началото на заболяването е между 45 и 74 години, средно 63 години. Болестта се развива постепенно, предшества се от дълъг период на умора, главоболие, артралгии, замаяност и депресия. Най-честите начални симптоми са постурална нестабилност и необясними многократни падания. Други характерни черти са супрануклеарната погледна пареза, брадикинезията, псевдобулбарната пареза, аксиалната ригидност, шийната дистония, когнитивните нарушения и личностовите промени. Наличието на един симптом е обичайно в началото, но скоро се добавят и останалите. Най-характерната проява на болестта е вертикалната супрануклеарна пареза.

За разлика от хипомимията при Паркинсоновата болест, пациентите с ПСП имат "учуден", "тревожен" лицезраз. Други симптоми като нарушения в съня, фо-

кална дистония на крайник, орофациални дискинезии, блефароспазм, загуба на сърчност, също могат да се установят. В напредналите стадии често се откриват императивни позиви за уриниране и инконтиненция. Клиничният ход е прогресивен и завършва летално в рамките на 2 до 17 години /средно около 10 години/. Пневмонията е най-честата причина за смъртта.

За клиничната диагноза на ПСП са предложени няколко критерия:

NINDS-SPSP КЛИНИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗАТА НА ПСП

ЗАДЪЛЖИТЕЛНИ ВКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

Възможна ПСП

- постепенна прогресия на заболяването
- начало на 40 годишна възраст или по-късно
- вертикална погледна /горна или долна/ супрануклеарна пареза или забавяне на вертикалните сакади заедно с постурална нестабилност с падания през първата година от началото на заболяването

● липса на данни за друго заболяване, което би могло да обясни наблюдаваните симптоми, както е отбелязано в задължителните изключващи критерии

Вероятна ПСП

- постепенна прогресия на заболяването
- начало на 40 годишна възраст или по-късно
- вертикална погледна /горна или долна/ супрануклеарна пареза и изразена постурална нестабилност с падания през първата година от началото на заболяването
- липса на данни за друго заболяване, което би могло да обясни наблюдаваните симптоми, както е отбелязано в задължителните изключващи критерии

ДЕФИНИТИВНА ДИАГНОЗА ПСП

Клинична вероятна или възможна ПСП и наличие на хистологични данни за типична ПСП

ЗАДЪЛЖИТЕЛНИ ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

- Преболедуван наскоро енцефалит
- Синдром "чужд крайник", коров сензорен дефицит, фокална фронтална или темпоропариетална атрофия
- Халюцинации или илюзии несвързани с допаминергичната терапия
- Корова деменция от Алцхаймеров тип /тежка амнезия и афазия или агнозия, според NINCDS-ADRA критерии/
- Ранни, изразени малкомозъчни симптоми или ранна, изразена необяснима дисавтономия /изразена хипотония и смущения в уринирането/
- Тежки, асиметрични паркинсонови прояви /напр. брадикинезия/
- Невроизобразяващи данни за съответна анатомична абнормност /напр. инфаркти в базалните ганглии или ствола, лобарна атрофия/
- Болест на Whipple, потвърдена с PCR, ако е необходимо

ВТОРОСТЕПЕННИ КРИТЕРИИ

- Симетрична акинезия или ригидност, проксимално повече от дистално
- Абнормна шийна поза, особено ретроколис
- Липсващ или слаб ефект от Л-ДOPA при паркинсонизъм
- Ранна дисфагия или дизартрия

● Ранно начало на когнитивни нарушения, включващи поне две от следните: апатия, нарушения в абстрактното мислене, намалена вербална флуентност, имитационно поведение или симптоми на челна дезинхибиция

МРТ и КТ в напредналите стадии на болестта показват атрофия на мезенцефалона. Невроизобразяващите изследвания с ПЕТ установяват намаление на захвата на 18F-Дора в пътамена и опашното ядро, както и значително началение на глюкозния метаболизъм в стриатума, латералната и медиална премоторна област и дорзалната префронтална кора /Piccini et al., 2001/.

Хистопатологично ПСП се характеризира с невронална загуба, глиоза и неврофибриларни дегенерации в средния мозък, моста, глобус палидус, субталамичното ядро, субстанция нигра, нуклеус денсатус и мозъчната кора. Неврофибриларните дегенерации съдържат депозити от микротубулосоцирани протеин tau, които са усукани филаменти различни по диаметър и периодичност от чифтните спираловидни филаменти при болестта на Алцхаймер /Spillantini et al., 1998/.

Няма дефинитивно лечение за ПСП. Л-ДOPA има слаб и непродължителен ефект при някои пациенти, докато при други е напълно неефективна. В последните години има данни за подобряване на акинезията и ригидността при ПСП от Zolpidem.

Жена на 64 години беше приета в клиниката през декември 2003 година. На около 58 годишна възраст тя имала замаяност и световъртеж, еднократно падане без загуба на съзнание. Била лекувана за ХВБН с Кавинтон и Бетасерк, без ефект. Три години по-късно /61 годишна възраст/ се появили аксиална ригидност и забавеност в движенията. Имала също затруднения в ходенето и ставането от леглото, почеркът ѝ се променил и станала депресивна. На 63 годишна възраст се добавили блефароспазм, шийна дистония, сегментна дистония на лявата ръка, дизартрия и дисфагия. Пациентката била лекувана амбулаторно с Л-ДOPA, Амантадин, антихолинергични медикаменти (Мадораг /3x250 mg/, РК Metz, Parkisan), също и с антидепресанти, но без ефект върху състоянието. Нейните роднини забелязали леко подобрене след започване на Mirapexin x2mg дн.

Пациентката има артериална хипертония от 6-7 години с максимални стойности 150/100, системно лекувана. Не са съобщени злоупотреба с алкохол, тютюнопушене или други рискови фактори.

Бащата на пациентката на 67-68 годишна възраст "излежда по същия начин", бил "скован", имал зрителни нарушения, падания и шийна дистония.

В клиниката бяха осъществени клинично, неврологично, невропсихологично изследване, лабораторни изследвания, вкл. лумбална пункция и МРТ. От соматичния статус беше установено само обезитас Iст. Неврологичният статус показва наличието на екстрапирамиден синдром /аксиална ригидност, ригидност във всички стави на лявата ръка, блефароспазм двустранно, шийна дистония, сегментна дистония на лявата ръка, орални дискинезии/, вертикална супрануклеарна погледна парализа, псевдобулбарна пареза /дисфагия, дизартрия, оживен мандибуларен рефлекс, наличие на орални автоматизми/, пирамиден синдром /оживени сухожилно-надкостни рефлекс, липса на кожните коремни рефлекс в ляво, пожив колелен рефлекс в ляво, наличие на Бабински в ляво/, дементен синдром. При невропсихологичното тестване беше изследвана вербалната памет /кратка скала/, установен умерен дефицит във фиксационната памет /30%/, отсрочено възпроизвеждане /10 минутен ретенционен интервал/ 50%, нормално разпознаване. Внима-

ние, работна памет – умерен дефицит. Генериране, вербална флуентност – изразен дефицит. Актуален когнитивен статус – до умерено снижение в процесите на паметта /активно извличане/ и вниманието, по типа на **субкортикален дементен процес**.

Проведеното невроофтальмологично изследване откри пълен блокаж на окуломоториката по отношение вертикалните верзионни движения в посока нагоре и надолу /супрануклеарна очевдигателна лезия/. Хоризонталните верзионни движения са съхранени.

Рутинните хематологични и биохимични изследвания бяха нормални, с изключение на леко повишеното ниво на холестерола /Chol 6; LDL-cholesterol 3,72/. Нивото на серумната мед, на церулоплазмина и медната екскреция в урината бяха в норма. Цитологичното и биохимично изследване на ликвора също не показаха никакви отклонения. Ликворната електрофореза беше нормална. При Доплерова сонография на вътрешните каротидни артерии не бяха открити нарушения в хемодинамиката. МРТ на главния мозък откри хиперинтензни в T2 лезии в базалните ядра и вътрешните капсули двустранно симетрично и в претектум мезенцефали; вентрикуломегалия, ангажираща както латералните, така и III и IVти вентрикули и съответствана от дилатация на базалните цистерни, арахноидните пространства по конвекситета и на паравазалните интерстициални пространства.

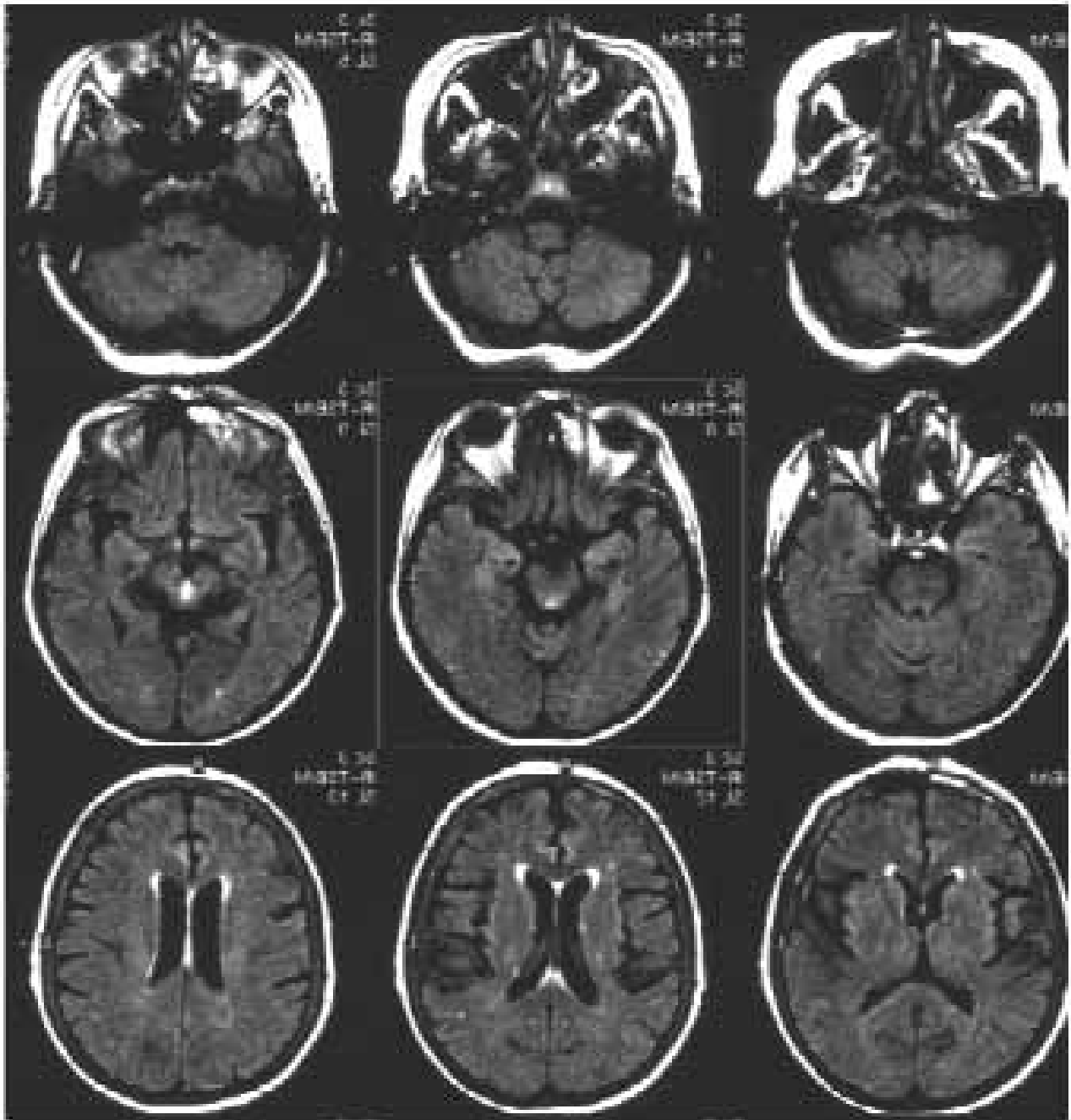
Анамнезата, статусът и изследванията са в съответствие с диагнозата ПСП: възрастта на начало /58 години/, прогресивният ход, комбинацията от вертикална супрануклеарна офталмоплегия, екстрапирамидни белези, псевдобулбарна пареза и когнитивни нарушения, липса на ефект от лечение с Л-ДOPA и антихолинергични медикаменти, при липса на друго заболяване, което може да обясни наблюдаваната клинична картина.

Въпреки че ПСП най-често е спорадично заболяване, нашият случай може да се окаже фамилен, с автосомно-доминантно унаследяване. Поради това беше взета кръв от пациентката и нейните две дъщери за екстракция на ДНК и последващо молекулярно-генетично изследване.

ПСП е рядко заболяване, често погрешно диагностицирано като Паркинсонова болест. Правилното диагностициране на ПСП е важно предвид лошата прогноза и липсата на ефект от лечение с Л-ДOPA. За заболяването трябва да се мисли при 40 годишни и по-възрастни пациенти с многократни необясними падания придружени от екстрапирамидни белези /вкл. паркинсонизъм неповлияващ се от Л-ДOPA/, аксиална ригидност и вертикална погледна пареза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maurice Victor; Allan Ropper; Adams and Victor's Principles of Neurology – 7th ed., pages 1138-1140
2. Stefan M. Pulst et al., Genetics of Movement Disorders, 2003; pages 332-335
3. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol 1964; 10: 333-59.
4. Fraxa J, Blumberg PC, Henschke P, Bums RJ. A clinical and pathological study of PSP. Clinical Exp Neurol 1991; 28:79-82.
>
5. Goibe Li. The epidemiology of PSP J Neural Transm Suppl 1994; 42:263-73.
6. Tolosa E, Valdeoriola F, Marti MJ. Clinical diagnosis and diagnostic criteria of progressive supranuclear palsy J Neural Transm Suppl 1994; 42:15-31.
7. Jackson JA, Jancovic J, Ford J. Progressive supranuclear palsy: clinical features and response to treatment in 16 patients. Annals of Neurology 1983; 13: 273-8.
8. Litvan I, Mangone CA, Me Kee A, Vemy K, Parsa. A. Natural history of PSP and clinical predictors of survival. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 615-20.
9. Suresh TG, Rao TV. Progressive supranuclear palsy: Report of 14 cases. J Assoc Physicians India 1991; 39:471-5.
10. Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy: report of NINDS workshop. Neurology, 47:1-9, 1996.
11. Roltach, K., Riley, D., DiScenna, A., Zivotofsky, A., and Leigh, R. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. Ann. Neurol., 39:368-377, 1996.



12. Daniel, S.E., Bruin, V., and Lees, A. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Brain*, 118:759-770, 1995.
13. Litvan, I. and Agid, Y. *Progressive supranuclear palsy*. Oxford University Press, 1992.
14. Golbe, L., Davis, P., Schoenberg, B., and Duvoisin, R. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 38:1031-1034, 1988.
15. Duvoisin, R., Golbe, L., and Lepore, F. Progressive supranuclear palsy. *Can. J. Neurol. Sci.*, 14:547-555, 1987.

Адрес за кореспонденция
 Проф. П.Шотеков д.м.н
 Университетска Александровска болница
 Неврологична клиника
 ул. "Георги Софийски" 1

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ

организира

IX НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ

С М Е Ж Д У Н А Р О Д Н О У Ч А С Т И Е

От 8 до 11 септември 2005 г. в НДК, София

ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ:

Председател: проф. г-р П. Стаменова

Зам. председатели: проф. г-р Ив. Миланов и проф. г-р П. Шотеков

Научен секретар: доц. г-р И. Велчева

Финансов секретар: доц. г-р М. Даскалов

ОСНОВНИ ТЕМИ:

МОЗЪЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
ДВИГАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ
ЕПИЛЕПСИЯ

КРАЕН СРОК ЗА ИЗПРАЩАНЕ НА РЕЗЮМЕТА
31 МАЙ 2005

Моля, адресирайте Вашите резюмета до: Проф. П. Стаменова
ул. "Бяло море" №8, Клиника по Неврология, МБАЛ "Царица Йоанна"-
ЕАД, София 1504, Тел. 943 22 14; 943 25 16; факс 943 21 09, GSM 0888 709 267;
E-mail: p_stamenova@yahoo.com

**За регистрация и допълнителна информация:
Компания за международни конгреси ООД - CIC LTD.**

ул. Ами Буе № 8, 1606 София,

Тел.: +359 2 953 41 47; 954 55 47; 851 16 98

Факс: +359 2 953 41 81, E-mail: cic@cic-psy.com

Допълнителна информация за Конгреса, както и формулярите за участие,
можете да намерите на сайта на Българско Дружество по Неврология:

url: www.nevrologiabg.com

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА РАЗСТРОЙСТВАТА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО

РАЗСТРОЙСТВА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО

Разстройствата на съня и бодърстването са сред най-честите проблеми в ежедневието – една четвърт от населението се оплаква от нарушения на съня, а една осма от същата популация страда от сериозни заболявания на съня. Недоспиването и нарушенията на съня могат независимо от тяхната етиология да доведат до възникване на тежка симптоматика както през нощта така и през деня. Тези нарушения често се явяват причина или следствие на вътрешни или психиатрични заболявания. Преди да се предпише адекватно лечение на дадено заболяване на съня е необходимо изясняване на причините за него. Въз основа на интернационален консенсус заболяванията на съня се подразделят на четири групи.

Диссомниите са нарушения засягащи продължителността, целостта, дълбочината и качеството на съня. Нарушеното заспиване и поддържане на съня (инсомния) както и заболяванията, които водят до повишена сънливост (хиперсомния) са диссомнии.

Парасомниите се характеризират с различни явления, които настъпват по време на сън. Към тази група принадлежат всички поведенчески нарушения по време на сън – от най-баналното скърцане със зъби (бруксизъм) до сомнамбулизма. Много парасомнии като напр. говоренето на сън (сомнилоквия) са в значителна степен физиологични. Други като напр. сомнамбулизма или поведенческите нарушения свързани с REM-съня, могат да бъдат опасни за пациента и неговите близки поради възможността за упражняване на насилствени действия.

Следващата група заболявания е представена **от нарушения на съня свързани с вътрешни или психиатрични заболявания**. Тази група рядко представя сериозни диференциално диагностични трудности, но тесните специалисти би трябвало да имат специална насоченост за наличието и необходимостта от лечение на съответните нарушения. Последната група включва редки и трудно квалифицируеми заболявания, които ние обозначаваме с понятието – **групи**. Такова заболяване е напр. рядко срещания се ларингоспазм по време на сън и някои почти физиологични промени като напр. тези свързани с менструалния цикъл при жените. Класификацията на заболяванията на съня е представена в приложение 1.

В практиката пациентът търси лекарска помощ най-често поради нарушения в заспиването и поддържането на съня, дневна сънливост (хиперсомния) или поради поради наличие на поведенчески аномалии по време на сън. Нарушенията на заспиването и поддържането на съня образуват важната голяма група на инсомниите, които са най-честите диссомнии. Диссомния, протичаща с хиперсомния е синдромът на обструктивната сънна апнея (ОСА). Друга, по-рядко срещана диссомния ха-

рактеризираща се с хиперсомния и/или инсомния е синдромът на двигателно безпокойство в краката (restless-legs-syndrome, RLS), респективно синдромът на периодичните движения в крайниците по време на сън (periodic limb movement in sleep, PLMS или още нощен миоклонус). По-рядко срещана, но диференциално диагностично важна диссомния с хиперсомния е нарколепсията. При оценяването на хиперсомниите или неясната умореност трябва винаги да се има предвид и недостатъчното време сън, което е причина за оплакванията при около 10% от болните (“insufficient sleep syndrome”). При наличие на пациенти с неспецифични оплаквания като главоболие, концентрационни и паметови проблеми, намалена работоспособност и т.н., е важно да се мисли за научни евентуални нарушения на нощния сън. Поради това въпросите относно съня би трябвало да се включат във всяка системна анамнеза.

С внимателно снета **анамнеза** по време на специализиран преглед широката диференциална диагноза на нарушенията на съня се стеснява значително. За окончателно изясняване на вида на нощното заболяване е необходимо провеждането на специализирани изследвания: **полисомнография, респираторна нощна полиграфия, нощна видеография, многократен тест за изследване на латентния период за заспиване, генетични тестове и др.**

Полисомнографията представлява регистриране на дишането (дихателен поток през устата и носа, торакоабдоминални дихателни усилия, транскутанна кислородна сатурация), съня (електроенцефалограма, -окулограма, -миограма), ЕКГ и двигателната дейност (регистрирана видеографски и електромиографски).

Респираторната полиграфия включва регистрирането само на дихателни параметри (дихателен поток през устата и носа, торакоабдоминални дихателни усилия, транскутанна кислородна сатурация), ЕКГ и положение на тялото. Методът дава възможност и за контролиране ефективността на лечението с CPAP.

Многократният тест за изследване на латентния период за заспиване представлява изследване на електроенцефалограма, -окулограма, и -миограма с цел установяване на времето за заспиване и патологичните явления при пет опита от 20 минути за заспиване през деня.

ДИССОМНИИ

1. Нарушения на дишането по време на сън (синдром на сънна апнея)

Нарушенията на дишането по време на сън, които се разглеждат като специфични за медицината на съня са синдромът на обструктивна сънна апнея (ОСА), синдро-

мът на повишено съпротивление в горните дихателни пътища по време на сън (ПСГДП), синдромът на централна сънна апнея (ЦСА) и синдром на усложнена сънна апнея (припокриване на ОСА с ХОББ). Други нарушения на дишането по време на сън като напр. хиповентиляционните синдроми са обект на пулмологията, а хипервентиляционните синдроми свързани с мозъчен инсулт, сърдечен инфаркт и панически заболявания са приоритет на съответните тесни специалности.

Синдром на обструктивна сънна апнея (ОСА)

ОСА е най-честото нарушение на дишането, което настъпва първично по време на сън. Той засяга около **4%** от мъжкото и **2%** от женското население в световен мащаб, а след 50-годишна възраст атакува около **14%** от мъжкото и **4%** от женското население. Около две трети от пациентите са мъже.

ОСА се характеризира с повтарящи се и продължаващи повече от 10 секунди прекъсвания (апнеи) или намалявания (хипопнеи) на дихателния поток. При клинично релевантните форми на ОСА обикновено се установяват повече от 20-30 апнеи или хипопнеи на час. Понякога обаче и по-малко паузи в дишането могат да доведат до симптоми като напр. изразена дневна сънливост. В по-редки случаи симптомите на нерегулярно хъркане и дневна сънливост се дължат не на апнеи и хипопнеи, а на силно увеличено съпротивление в горните дихателни пътища по време на сън (ПСГДП). Апнеите и хипопнеите, както и масивно повишеното съпротивление в ГДП водят практически винаги до реакции на събуждане, с последващо възстановяване на проходимостта на фаринкса и възстановяване на дихателния поток. Тези повтарящи се събуждания фрагментират съня и нарушават особено дълбоките му фази. Настъпващите по време на ОСА кислородни десатурации могат да доведат и до късни сърдечно-съдови компликации.

Главните симптоми на ОСА са изразена сънливост (хиперсомния) през деня с тенденция към задрямване, неотморяващ сън и силно, неравномерно и независимо от положението на тялото хъркане през почти всички нощи. Допълнително се явяват нарушения в концентрацията или заспивания на волана. Пациентите често съобщават за събуждания с чувство на задушаване и паника. Последствията на дневната сънливост и неврофизиологичния дефицит при нелекувания ОСА са проблеми в брака, загуба на работата, инциденти на работното място и по време на шофиране. Около половината от пациентите с ОСА страдат от артериална хипертония, а при една трета от болните с есенциална артериална хипертония се среща ОСА. Също така половината от болните с мозъчен инсулт имат дихателно нарушение по време на сън. При ОСА се срещат по-често и *сog riltionale*, дясна сърдечна инсуфициенция, аритмии и *angina pectoris*.

Диференциално-диагностично ОСА трябва да се отличава на първо място от баналното хъркане и от другите заболявания протичащи с хиперсомния (нарколепсия, периодични движения по време на сън, недоспътъчен сън и др.)

Диагноза: Диагностичният метод на избор е **нощната полисомнография** в лаборатория за изследване на съня. При анамнестично и клинично ясни подозрения за

ОСА може да се извърши и опростената **ресураторна полиграфия**. За доказване на изразена дневна сънливост също в лабораторни условия се провежда множествен тест за установяване на латенцията на заспиване (МСАТ).

Терапия: Терапията на ОСА се състои както от общи мерки и лечение на придружаващите заболявания, така и от прилагане на специфични апаратни и хирургични методи.

1.1 Общи мерки: Те включват **обяснение за заболяването и рисковете от него**, спазване на хигиена на съня, намаляване на телесното тегло, неупотреба на алкохол, особено след 18 часа, неупотреба на приспивателни средства, сън в странично положение и др. Понякога марка и рядко тези мерки могат да доведат до значително подобрене на симптоматиката. **Реговното проследяване от домашния лекар** е от голямо значение, особено за коригиране на хранителните и питейни навици на пациента. **Употребата на алкохол и сънотворни** (преди всичко бензодиазепини) води до намаляване на мускулния тонус и до увеличаване на честотата и продължителността на апнеите, поради намалената възможност за събуждане. Използват се и мерки за избягване на спането по гръб, но те винаги имат ефект поради участието в патогенезата на заболяването на множество функционални и първични анатомични фактори, които персистират въпреки преодоляването на падането на езика при спане по гръб. **Много важно е лечението на възможни придружаващи заболявания.** Така напр. при наличие на ОСА и ХОББ кислородните десатурации по време на сън са много по-тежки и усложнения по типа на *сog riltionale*, десностранна сърдечна слабост и полиглобулия са много по-чести. При мозъчен инсулт и сърдечна недостатъчност много често се срещат централни нарушения на дишането, напр. по типа на *Cheyne-Stokes* дишане. В този случай на първо място се прилагат кислородолечение и теофилин, а при неповлияване дори и изкуствена вентилация. Обструкцията на назалните пътища, краниофациалните аномалии и някои заболявания на фаринкса изискват хирургично лечение. При панически разстройства по време на сън е необходима психиатрична помощ.

1.2 Лечение на избор – постоянно позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP) и двустепенно позитивно налягане в дихателните пътища (Bi-PAP): Наличието на сънливост през деня е основна индикация за приложение на CPAP. При пациенти с по-незначителна симптоматика, но с тежък ОСА също трябва да бъде направен терапевтичен опит, понеже и при тях, независимо, че нямат субективни оплаквания, често се подобрява работоспособността и общото състояние. По време на CPAP-лечението пациентът диша спонтанно и получава постоянно въздух под леко повишено налягане през назална маска. Това води до изчезване на апнеите и хипопнеите, предизвикани от колабирането на ГДП. Налягането необходимо за всеки пациент се определя с автоматични CPAP-устройства (титрационен метод) в специализирани лабораторни условия и рядко надвишава 12 cm H₂O. Неприятното усещане от CPAP-устройството може да се преодолее с Bi-PAP, при който ин- и експираторното налягане се задават разделно. При запушване на носа и ринорея е необходимо допълнително да се постави овлажнител към CPAP-апарата. Общо диагностицирането и лечението с CPAP на пациенти с

ОСА трае 2 до 5 дни при необходимост и се провежда само в специализирани за целта лаборатории за изследване на съня. Употребата на CPAP-апарата и ефектът на лечението се проследява съвместно от лекари в специализираните лаборатории (на 2 месеца в началото и на половин година след първата година) и домашния лекар.

1.3 Хирургично лечение: Хирургичната корекция за разширяване на горните дихателни пътища се провежда предимно при по-млади пациенти с леко нарушение на дишането като най-често провежданата манипулация е увуло-палато-фаринго-пластиката (УППП). След операцията хъркането намалява или изчезва напълно. Поради персистиране на апнеите в повече от 50% от случаите с УППП е необходим повторен полисомнографски контрол на дихателното нарушение по време на сън. Лазарно-асистираната увулопластика не е пригодна за лечение на ОСА и може да се прилага само при банално хъркане като често се наблюдава влошаване на дишането след манипулацията. Необходимо е да се знае обаче, че след оперативно лечение ОСА може да персистира и че лечението с CPAP може значително да се затрудни. Трахеотомията за лечение на ОСА практически не се използва за лечение в съвременните условия.

1.4 Устройства за орална апликация: Тези устройства служат за притискане на езика надолу или за избутване на долната челюст напред. Групата на мандибуларните устройства с възможност за напасване дава благоприятни, макар и не перфектни резултати. С напредване на развитието на стоматологичните методики тези устройства ще се използват все повече за лечение на лекостепенните ОСА.

1.5 Други начини за лечение: Нощната кислородотерапия може да подобри хипоксемията при еукапнични пациенти, но не повлиява или дори удължава продължителността на обструктивните апнеи. Приложението на ацетазоламид за предизвикване на лека, стимулираща дишането ацидоза няма съществен ефект върху ОСА. Понякога медикаментът превръща централните в обструктивни апнеи. Централните стимуланци на дишането не оказват ефект върху ОСА. При всички пациенти с дихателно нарушение по време на сън трябва да се коригира възможна алкалоза, предизвикана най-често от употреба на диуретици. При редките централни нарушения на дишането ефект имат теофилина и кислородотерапията.

Протичане и прогноза: Ако не се лекува при пациенти под 60 години ОСА има прогресиращ характер и значително повишава риска от сърдечно-съдови заболявания и смърт. Под въздействие на терапията хиперсомнията изчезва бързо, поради което приспособяването към CPAP е най-добро при най-тежко болните. Средно три четвърти от пациентите остават на дългосрочно лечение с CPAP. Мотивирането и проследяването на пациентите става както чрез специализираните звена, така и с важното участие на домашния лекар.

2. ИНСОМНИЯ

Честотата на инсомнията е много висока и в развитите общества достига до една трета от населението в зряла възраст. Жените и възрастните хора са по-често засегнати от заболяването. Инсомнията е свър-

зана с повишена заболяемост от когнитивни и афективни нарушения (преди всичко депресия), с повишен риск за нещастни случаи и повишена консумация на алкохол и хипнотици.

Главните симптоми на инсомнията са **нарушено заспиване, често пробуждане през нощта и ранно събуждане, неотморяващ сън (въпреки достатъчната продължителност на съня) и симптоматика през деня като нервност, уморяемост (без истинска сънливост), паметови и концентрационни нарушения.**

Диференциална диагноза: Транзиторните инсомнии (под 3 седмици продължителност) се срещат често като реактивен отговор на стрес, пребиваване в болница, промяна на навиците на сън и/или времевите зони (jet-lag) и в този смисъл са част от ежедневния живот. Много причини могат да предизвикат или подпомогнат развитието на една хронична инсомния. Психиатрично обусловени (придружени от депресия) са около 50% от инсомниите. Повечето от хроничните инсомнии продължаващи повече от година обикновено са фиксирани чрез сложни поведенчески актове.

При честите хронични психофизиологични инсомнии най-често става въпрос за трудно заспиване, за което не могат да се намерят утежняващи първични соматични и психиатрични причини. Тази форма на заболяване възниква от съчетаването на следните фактори: а) предиспониращи фактори-лек, повърхностен сън и фамилно предразположение; б) остри нарушения на съня-остри соматични или психични проблеми; в) повтарящи се фактори-напр. лоша хигиена на съня, работа на смени и др. Пациентите са изключително фиксирани към факта, че не могат да спят така както те искат. Подтискащата представа, че всяка нощ трябва непременно да се спи през цялото време поддържа развитието на инсомнията.

Инсомния могат да причинят следните заболявания и медикаменти:

- Вътрешни заболявания-хипертиреоза, захарен диабет, бронхиална астма, рефлукс езофагит, сърдечна недостатъчност, стенокардия, артрит, фибромиалгия и др.

- Неврологични заболявания-Болест на Паркинсон, болест на Алцхаймер, състояния след инсулт и ЧМТ, миопатии и др.

- Първични заболявания на съня-циркадианни нарушения, синдром на неспокойните крака, дихателни нарушения по време на сън, нарколепсия.

- Алкохол, медикаменти-бетаиметици, стероиди, стимулиращи антидепресанти, бетаблокери, Л-Допа, тироидеа-препарати, кафе, никотин.

Психиатрични заболявания-страхови състояния, депресия, шизофрения.

- Идиопатична форма-т.нар. психофизиологична инсомния

Диагноза: точната диагноза особено на хроничните форми на инсомнията изискват прецизна анамнеза и водене от пациента на дневник на съня за повече от 2 седмици. Полисомнографско уточняване е необходимо за отхвърляне на налично дихателно нарушение по време на сън и синдром на неспокойните крака и периодични гвижения в краката по време на сън. При транзиторните инсомнии диагнозата и лечението може да се извърши от домашния лекар, докато всички останали инсомнии

изискват участие на специалист невролог и лекар специализирал в областта на медицината на съня.

Терапията на заболяването включва следните елементи:

2.1 ОБЩИ МЕРКИ

- Обясняване на характера на заболяването
- **Хигиена на съня:** спазване на режим на лягане и ставане по едно и също време; физически упражнения до 18 часа; избягване на спане следобед; лека вечеря без алкохол, кафе и кола и чай след 18 часа; лягане при почувстване на умора с еднъкъв ритуал, без натоваща действия (гледане на тежки филми, телефонни разговори); подходяща атмосфера за сън с нормална температура като спалнята е предназначена само за сън и секс; при невъзможност да се заспи се става от леглото и се чете или извършват ненапрягащи дейности, а ако е договорено с лекаря се взема и таблетка за сън.

2.2 СПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

- Синдром на неспокойните крака-виж съответния раздел
- Дихателни нарушения- виж съответния раздел
- Циркадианни нарушения-лечение със светлина, мелатонин
- Депресия-антидепресанти с хипнотичен ефект, напр. амитриптилин 25-50 мг., тразодон 50 мг. преди сън.

2.3 НЕСПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

- **Нефармакологично**-психотерапия, автогенен тренинг, терапия с контрол на стимулите, терапия със светлина, рестрикция на съня и др.

- **Медикаментозно** лечение-може да продължи максимално 4 седмици като при спиране на терапията се намалява постепенно дозата; може да се прилага и непосредно (при нужда):

- **Инсомния на заспиването**-имидазопиридинови и бензодиазепини с кратък ефект (золпидем-10 мг., зопиклон-7.5 мг., мидазолам-15 мг., триазолам-0.25 мг.)

- **Инсомния с често събуждания**- бензодиазепини със средна продължителност на ефекта (флуразапам-15 мг., лоразепам-1 мг., нитразепам, флуниразепам)

- **При деменция**, обръканост-халоперидол 1мг (до 5-10 мг)+ лоразепам 1 мг

- **При алкохолна абстиненция**-подходящ е клометизол 0.3 мг.

При пациенти с хронична психофизиологична инсомния се предпочитат спазването на хигиена на съня и немедикаментозните средства. При необходимост от сънотворни средства (напр. прекъсване на порочен кръг, остри реактивни инсомнии, за подкрепа на друг вид лечение) са подходящи бензодиазепини или техните наследници (имидазопиридинови) с кратко действие при нарушение на заспиването или медикаменти със средно действие при ранно събуждане и нарушено поддържане на съня. Най-важните странични ефекти на хипнотиците са ребаунд-инсомнията, подтискане на дишането, продължителна седация през деня, паметови и психомоторни смущения. При възрастни пациенти може да се наблюдава парадоксална реакция със свръхвъзбудимост както и атаксия и залитане в явления на синкоп. Поради данни за често пристрастяване към бензодиазепините

напоследък все по-често се изписват трициклични антидепресанти за сън, за ефекта на които няма категорични данни. Освен това последните също имат сериозни странични ефекти (свръхдозирание, кардиални и холинергични странични ефекти), които трябва да се имат предвид. Седращите антидепресанти имат своя ефект при инсомния свързана с депресия. При всички сънотворни средства трябва заедно с обичайните предпазни мерки при бременност, чернодробна или бъбречна недостатъчност да се има предвид следното: да се прилага **минималната ефективна доза**, да се използва **интермитиращ способ** (напр. само 3-4 таблетки седмично), да се употребяват за **не повече от 4 седмици**, да се намаляват постепенно (времето на намаляване е 10% от времето на лечение), да се внимава за **явления на ребаунд-инсомния** и да се информира пациентът за такава възможност. Преди всяка медикаментозна терапия трябва да се изключи всяка възможност за причинно ориентирано или немедикаментозно лечение.

Прогноза и протичане: Въпреки комплексността и хроничния характер на инсомнията при постоянство в лечението може да се постигне добър резултат. Идиопатичната инсомния е рисков фактор за развитие на депресия.

3. НАРКОЛЕПСИЯ И ДРУГИ ХИПЕРСОМНИИ

3.1 НАРКОЛЕПСИЯ

Нарколепсията се среща в 0.5-1/1000 от населението като мъжете се засягат по-често от жените. Често фамилната анамнеза на болните е положителна за симптомите на хиперсомния, но не и за катаплексия. Заболяването започва обикновено във втората или третата декада на живота, но в около 15% от случаите началото може да е в детска възраст, а в 10% да започне след 40-годишна възраст.

Главните симптоми на нарколепсията са хиперсомния, катаплексия, сънни парализи и халюцинации. Хиперсомнията е задължителен симптом, но патогномонична за заболяването е само катаплексията. Всичките четири симптома се срещат само в около 10-20% от случаите. Хиперсомнията се манифестира с често императивен позив за сън под формата на многократни 10-20 минутни дневни заспивания, които най-често имат обогриващ ефект. Катаплексията (афективна загуба на тонус) представлява внезапна, симетрична, най-често частична загуба на тонус в областта на коленете, ръцете или вратната и лицевата мускулатура. Тя се предизвиква от внезапни емоции като смях, изненада и др. и продължава секунди до няколко минути. Съзнанието е запазено. При преход от будност към сън и от сън към будност може да се наблюдава пълна парализа на напречно-набраздената мускулатура при запазено съзнание. Тези сънни парализи са свързани с изключително неприятни емоции за пациента. Могат да настъпят и зрителни, тактилни и акустични халюцинации със заплашителен характер при заспиване (хипнагогични) или при събуждане (хипнопомпични). Други придружаващи симптоми при нарколепсията са нарушено поддържане на нощния сън, изразена моторна активност по време на сън, депресивни настроения, главоболие и ортостатични проблеми.

Диференциална диагноза: Хиперсомнията трябва да се различава от мускулна слабост, лесна уморемост и

депресивност (псевдохиперсомния). Само при хиперсомнията съществува реална тенденция към често заспиване. Тежка хиперсомния наподобяваща тази при нарколепсия (без катаплексия) могат да дадат и дихателните нарушения по време на сън, синдромът на периодичните движения в краката по време на сън и хроничното недоспиване. При хиперсомния с удължен нощен сън и трудно сутрешно събуждане, придружени с дълги неотморяващи заспивания през деня трябва да се мисли за идиопатична хиперсомния или за т.нар. атипична вегетативна депресия (депресия с хиперсомния нарушения в хранителните навици). Катаплексията трябва да се различава от много епилептични и неепилептични епизоди протичащи със загуба на мускулния тонус.

Диагноза: Необходим е неврологичен преглед с негативен неврологичен статус. **Нощната полисомнография** показва скъсено време на заспиване, настъпване на REM (SOREM=sleep onset REM) в първите 20-30 минути след заспиване и фрагментация на нощния сън с изразена моторна активност през всички фази на съня. През деня се провежда множествен тест за изследване на латенцията на заспиване (МСАТ), при който е характерно, но не патогномонично, че болните имат скъсена латенция на заспиване (под 5 минути) и в повече от 2 от общо 5 опита да се запише сън демонстрират SOREM. Около 95% от нарколептиците (но и 20-30% от нормалното население) са **HLA-DR2 халотипно позитивни**.

Терапия: Немедикаментозното лечение включва разясняване на характера на заболяването със съвети относно избора на професия и възможността от възникване на инциденти при шофиране и работа. За пациентите е много важно стриктното спазване на хигиена на съня и планирането на кратки дневни почивки от около 10-30 минути.

Медикаментозното лечение на хиперсомнията включва като средство на пръв избор стимулант като напр. мазиндол (теронак), метилфенидат (риталин), модафинил и декстро-и метамфетамин, които за жалост не се намират и не са разрешени за употреба в нашата страна, докато модафинилът е широко разпространен медикамент на избор на запад. Като средство на втори избор при хиперсомнията се прилага селегилин (до 10-50 мг в две дози) и Λ-Допа (до 250-500 мг в 1-2 дози). Най-честите странични ефекти от стимулантите са нервност, тремор, повишаване на кръвното налягане, безсъние, главоболие, привикване, психози и злоупотреба. При пациенти с периодични хиперсомнии могат да се използват литиеви препарати в дози 1200 мг дневно в две дози.

При феномените свързани с **парадоксалния сън** (катаплексия, сънни парализи и халюцинации) средство на пръв избор са **трицикличните антидепресанти** като имипрамин (начало 25 мг и повишаване на дозата до 25-200 мг в две дози) и кломипрамин (начало 25 мг и повишаване на дозата до 50-200 мг в две дози). Най-честите странични ефекти на трицикличните антидепресанти са сухота в устата, обстипация, задръжка на урината, нарушения в акомодацията и импотенция. При някои от болните може да се стигне до повишаване на мускулния тонус в REM и възникване на REM-парасомнии. При внезапно прекъсване на лечението може да се предизвика т.нар. катаплектичен статус. При пациенти със смущаващи антихолинергични странични явления може да се приложи флуоксетин (до 25-50 мг в 1-2 дози) или про-

ритилин (5-30 мг в 1-2 дози). Нарколептиците не рядко страдат от асоциирани заболявания като REM-парасомнии, инсомния, ОСА и др. За лечение на **парасомниите се прилага клоназепам, а на инсомнията-зама-хидроксибутирам**.

Прогноза и протичане: Целта на лечението на хиперсомнията е постигането на достатъчна степен на будност при работа, шофиране и други социални активности. Субективното клинично подобрение обаче води само в редки случаи до обективно нормализиране в МСАТ-данните. При около 20-30% от нарколептиците хиперсомнията не може да бъде повлияна. При тези болни трябва повторно да се изключат и лекуват допълнителни ОСА и периодични движения в крайниците по време на сън. Катаплексията и другите REM-феномени рядко са водещ симптом при нарколептиците. Липсващият отговор при лечение на катаплексията с трициклически антидепресанти поставя под съмнение правилността на диагнозата. С възрастта REM-феномените могат да изчезнат, докато хиперсомнията обикновено персистира през целия живот.

3.2 ДРУГИ ХИПЕРСОМНИИ

А. Идиопатична хиперсомния

Заболяването се характеризира с постоянна сънливост принуждаваща пациентите да спят често и продължително през деня. Нощният сън е дълбок, непрекъснат и ако е възможно продължава и през деня. Сутрешното събуждане е затруднено с поява на "сънно пиянство"-абнормна форма на трудно събуждане, при което се развива състояние на обърканост, ирационални и импулсивни действия, често агресивни като може да се стигне и до извършване на престъпления. Болните могат да изпадат в сънно опиянение, когато се събуждат от 3 и 4 стадий на съня и не отговарят за действията си в този момент.

Състоянието има значение за съдебно-медицинската практика.

Б. Периодични хиперсомнии- синдром на Kleine-Levine

Характеризира се с епизоди от извънредно продължителен сън, от който болният трудно може да бъде събуден. По време на тези пристъпи има епизоди на бодърстване, през които болните имат ограничена социална активност, обърканост, анорексия или хиперфагия, загуба на сексуалните задръжки. По време на последните явления в ЕЕГ се забелязва общо забавяне на активността с поява на делта- и тета-вълни. Обикновено се наблюдават няколко пристъпа годишно с продължителност от около 2-3 седмици. Първите пристъпи започват между 10 и 20 години, а около и над 40-годишна възраст се наблюдава спонтанна ремисия. Не е необходимо специфично медикаментозно лечение.

Диагнозата и лечението на хиперсомниите се разглежда в раздел нарколепсия.

4. СИНДРОМ НА НЕСПОКОЙНИТЕ КРАКА И ПЕРИОДИЧНИ ДВИЖЕНИЯ В КРАЙНИЦИТЕ ПО ВРЕМЕ НА СЪН

Честотата на синдрома на неспокойните крака (RLS=restless legs syndrom) и периодичните движения в крайниците по време на сън (PLMS = periodic limb movement in sleep, нощен миоклонус) е около 5%. В повече от

50% от случаите има позитивна фамилна анамнеза за RLS/PLMS. Въпреки че заболяването се среща по-често при възрастни хора (15% от случаите са над 65 години), при около 20-30% от болните оплакванията започват преди 20-тата година. При около 30% от пациентите над 65 години може да има периодични движения без RLS.

Главните симптоми на RLS са а) неприятни, понякога болезнени, често двустранни усещания в краката (по-рядко в ръцете); б) **императивни позиви за движение** (потрепвания), често неволеви, в краката (дискинезии и миоклонии) през деня; в) **поява на оплакванията при почивка** или в легнало положение; г) **максимум на оплакванията вечер** особено преди лягане.

RLS води често до инсомния с нарушено заспиване и поддържане на съня и по рядко до хиперсомния. Успоредно с идиопатичната форма на RLS, съществуват и симптоматични форми свързани с вътрешни (уремия, анемия, ревматоиден артрит, ОСА) или неврологични (полиневропатии, нарколепсия, мултипла склероза) заболявания. Бременността, недостатъчност на желязо, психичният и физически стрес и употребата на медикаменти (антидепресанти, литий, невролептици, антиеметици) могат да екзацерира симптомите на RLS.

При **PLMS** (наречен още myoclonus nocturnus) **става въпрос за периодични, неволеви, стереотипни движения в краката** (напр. екстензия на пръстите, свиване в глезена за повече от 0.5-5 секунди), **които настъпват на всеки 20-40 секунди по време на лекия сън и могат да доведат до събуждания и фрагментиране на съня.** Пациентите рядко осъзнават наличието на тези движения. PLMS без RLS не са рядкост при нарушения на централната моторика (напр. миелопатии, болест на Паркинсон, множествена склероза).

Диференциална диагноза: RLS трябва да се разграничава от парестезиите в рамките на полиневропатии и полирадикулопатии (последните не се подобряват при движение и не настъпват само при покой) и от баналните крампи на прасците. Между RLS и акатизията предизвикана от невролептици не съществуват ясни разграничения. PLMS трябва да се разграничават от миоклоните при заспиване и от други моторни феномени по време на сън.

Диагноза: RLS се установява по четирите клинични критерия. При около 80% от пациентите с RLS полисомнографски се установяват и периодични движения в крайниците по време на сън. Необходимо е консултиране на болния със специалист невролог и насочване към специализирани звена за лечение на РСБ.

Терапия: Немедикаментозната терапия на заболяването включва избягване на алкохол, никотин и кофеин съдържащи напитки, както задължителна корекция на съществуващ желязен дефицит. Някои автори препоръчват субституция с желязо дори при нормални стойности на серумното желязо, но при понижени стойности на феритина.

Медикаментозното лечение включва като **средство на пръв избор при лежестепенен RLS** (оплаквания само вечер и нощем) **Л-Дона** (100 мг 1 час преди настъпване на симптомите, максимална доза 200-300 мг). При

определени пациенти е необходимо приложението на ретардни форми на препарата поради възобновяване на симптомите в сутрешните часове (ребаунд-ефект). Л-Дона се толерира обикновено добре, но не трябва да се надскача дозата от 300 мг на ден. Средство на **втори избор е клоназепамът** (0.5 мг 1 час преди настъпване на симптоматиката, максимална доза 2 мг дневно). Той е особено подходящ при пациенти с RLS и инсомния. При болезнени RLS като напр. в рамките на полиневропатии може да се опита лечение с габапентин (900 мг на ден в три дози) и карбамазепин (200-300 мг вечер).

При **RLS в умерено тежка форма** се прилагат **допаминови агонисти** (напр. перголид 0.05 мг 2 часа преди началото на симптомите до 1.0 мг в 1-2 дози като дозата се покачва постепенно).

При **тежки форми на RLS** като напр. при уремия със симптоматика и през деня се опитват **комбинации от медикаменти** за намаляване на дозите и страничните ефекти от тях (напр. Л-Дона и перголид могат да се комбинират с клоназепам или габапентин). При някои болни се налага смяна на комбинацията на всеки 3-6 седмици. В най-тежките случаи е допустимо приложението на **гъзгодействащи опиати** като дихидрокодеин и морфинсулфат, а в редки случаи дори и на епидурално обезболяване. При RLS рядко се наблюдава развитие на толерантност и пристрастяване към опиати.

Прогноза и протичане: Липсващият първоначален отговор на Л-Дона трябва да постави под съмнение диагнозата RLS. С възрастта и с приложение на високи дози медикаменти се стига най-често до влошаване на симптоматиката с преместване към дневните часове ("аугментация").

5. НАРУШЕНИЯ НА ЦИРКАДИАНИЯ РИТЪМ

При **нарушенията на циркадианния ритъм се казва за липсваща синхронизация между "вътрешния часовник" на болния и външното реално време.** Най-честото нарушение на циркадианния ритъм е бързата смяната на времеви зони (jet lag). Дисоциацията между "вътрешния часовник" и външното време е по-тежко при полети на изток отколкото на запад като за ресинхронизация са нужни 1-2 дни за всеки 2 часа времева разлика. Главните симптоми са умореност, лошо настроение, главоболие и инсомния. При работа на сменни особено след 40-годишна възраст също се наблюдават нарушения в заспиването и поддържането на съня, лесна умореност и намалена работоспособност. Синдромът на забавеното заспиване (късен тип, "сова" или англ. Delayed sleep phase syndrome) е чест при позрастните и може би лежи в основата на около 10% от инсомниите.

Пациентите се оплакват от а) **инсомния със заспиване едва в сутрешните часове;** б) **трудности при събуждане** с лесна умореност и депресивни настроения; в) **нормално заспиване и липса на симптоматика през почивните дни,** когато пациентите могат да следват вътрешния си ритъм. При синдрома на ранното заспиване (ранен или сутрешен тип, чучулига, англ. Advanced sleep phase syndrome) пациентите се оплакват от сънливост вечер и ранно сутрешно събуждане. Този вариант е по-рядък и се среща по-често при възрастни хора. При пациенти с психопатологични промени, възрастни, дементни и хоспитализирани болни може да се стигне до нарушения в циркадианния ритъм с инсомния,

нощно безпокойство с обърканост и обръщане на фазите със сънливост през деня.

Диагноза: Тя се поставя по анамнестични данни и веднъж от пациента дневник на съня за 2-3 седмици, в който болните описват конкретно техните навици. Обективно може да се проведе измерване на дигителната активност (актиграфия) за потвърждаване на данните от дневника. Поставянето на диагнозата изисква насочване към специализирани звена за лечение на РСБ.

Диференциална диагноза: При синдромите с размесени фази на съня основна диференциално диагностична разлика се прави с депресията.

Терапия:

Немедикаментозното лечение при jet lag става чрез изместване на времето на заспиване преди отпътуването с 1-2 часа напред (при полет на изток) или назад (при полет на запад). При работа на смени не се препоръчват промени в смените по-често от 3-4 седмици, а промяната на смените е добре да се извършва по посока на часовника. Пациентите трябва да си създават твърди хранителни и социални навици, режим на сън и да се подлагат на естествена светлина в сутрешните часове. **Силна експозиция на светлина** (1-2 часа по 2500-10 000 лукса) в сутрешните часове води до изместване на заспиването напред, а във вечерните часове до по-късно заспиване. При опит за изместване на фазата на заспиване по посока на часовника, с по 3 часа дневно до постигане на оптимално време на заспиване трябва да се съчетае с терапия със светлина в сутрешните часове и мелатонин 5 часа преди лягане.

Медикаментозното лечение включва основно **мелатонин** - 5 мг сутрин водят до изместване на заспиването назад, а 5 мг вечер до изместване на заспиването напред (обратно на часовника). Jet lag синдромът се повлиява благоприятно и от кратковременна употреба на хипнотици с кратък ефект.

ПАРАСОМНИИ

При парасомниите се касае най-често за **нежелани сензорни, моторни, вегетативни и психични явления, които настъпват по време на сън и не са свързани с изначално нарушение на ритъма на бодърстване и сън, нито пък водят до промяна в продължителността на съня**. Честотата им зависи в голяма степен от възрастта и при възрастното население е около 10-20%. При много парасомнии се наблюдава фамиленост. Парасомниите се класифицират най-често според стадия на съня, в който настъпват. Най-важните парасомнии са както следва:

- По време на ортодоксалния сън- сомнамбулизъм и равог posturing
- По време на парадоксалния сън- нощни кошмари, REM-парасомния и изолирана сънна парализа
- По време на всички стадии- енурезис, бруксизъм, крампии в подбедриците и др.

Сомнамбулизъмът се среща при около 15% от децата в училищна възраст и при 1-2% от възрастното население. Най-често се наблюдават веднъж на нощ от дълбоките стадии на съня (т.е. през първата половина на нощта) автоматични комплексни действия (напр. ставане от леглото, движение наоколо, говор, ядене и др.),

за които болният има частична или пълна амнезия. Инцидентно може да се стигне до самонараняване или нараняване на други хора.

Pavor nocturnus също представлява събуждане от дълбокия сън и се среща при около 5% от малките деца и около 1% от възрастните. Представлява рязко събуждане със сягане в леглото, плач, израз на страх, потене, тахикардия и тахипнея. Пациентите се будят трудно и при събуждане не могат да си спомнят конкретни структурирани сънища, което отличава състоянието от нощните кошмари.

Нощните кошмари представляват застрашителни сънища, които се срещат при около 20% от децата и 5% от възрастните. Те се срещат по-често през втората половина на нощта (т.е. в парадоксалния сън) и пациентите се будят лесно и разказват съдържанието на сънищата си. Появата на нощни кошмари се стимулира от фебрилитет, алкохол, психичен стрес, употреба на бета-блокери и Л-Допа или спиране на лечението с антидепресанти.

REM-парасомнията се среща по-често при по-възрастни хора, при които е загубена физиологичната мускулна атония по време на парадоксалния сън. Среща се по-често при мъже. Пациентите "изживяват" сънищата си като извършват определени действия (може и със застрашителен характер) често придружено и с говор на сън. Заедно с идиопатичната форма се среща и симптоматична форма при алкохолна или медикаментозна абстиненция или лезии в областта на мозъчния ствол (възпалителни, съдови, туморни). Сънната парализа се среща в рамките на нарколепсията, но много по-често изолирано с повишена честота в определени семейства. Предиспониращо действат състояния с относително намалено количество на парадоксалния сън (казарма, изпити, пренощуване при полски условия и др.).

Нощното напикаване (енурезис) се среща при около 15% от децата и 1-3% от възрастното население. При деца, които не са имали период без напикаване се касае за първично нарушено удряване на контрола на пикочния мехур, а при възрастни и вторично при деца- за психологични или органични проблеми (напр. диабет, ОСА, епилепсия, инфекции или аномалии на пикочните пътища).

Бруксизъмът (скърцане със зъби) е по-чест в млада възраст (около 20% от населението). Често той се наблюдава само от партньора в леглото и не представлява същинско оплакване от страна на пациента. Не рядко бруксизъмът е съчетан с PLMS. Нощните крампии в прасците и ходилата най-често са бенигнено състояние израз на водно-електролитен дефицит. Те представляват болезнени мускулни контракции в съответната област, които настъпват изключително по време на сън.

Диагноза: Парасомниите при възрастни и особено тези, които водят до самонараняване или нараняване на други хора, трябва винаги да се изясняват от специалист. Диагнозата изисква прецизна анамнеза (вкл. и от партньора), видеография и при нужда полисомнографски запис на съответните епизоди в специализирани звена за лечение на РСБ.

Диференциална диагноза: Гореспоменатите парасомнии трябва да се различават от баналните физиологични парасомнии като миоклонии при заспиване, физиологичните миоклонии по време на парадоксален сън, сомнилоквията (говорене на сън) и нормалните движения на цялото тяло. Трябва да се отдиференцират и нощни епилептични припадъци, психогенни нарушения и събуждания в рамките на други заболявания на съня (напр. при ОСА).

Терапия: Немедикаментозното лечение включва обясняване на безвредния характер на повечето от детските парасомнии (равно posturmus, първичен енурезис, сънни парализи) на родителите и на самите деца. Необходимо е спазване на **режим и хигиена на съня**. Всички промени в условията на сън, употребата на алкохол, недоспиването и психичният стрес могат да провокират появата на парасомнии. Пациентите трябва да вземат необходимите **предпазни мерки срещу самонараняване** или нараняване на други лица (напр. подсигуряване на прозорци, врати и др.). **Психотерапията**, релаксиращите техники и мерките за контролиране на поведението (напр. сигнални матраци при деца над 7 години с напикаване) също са от полза. При бруксизъм се прилагат усторазтварящи устройства. При нощните крампии често е достатъчен прием на повече сол и минерали преди лягане.

Медикаментозно лечение: При моторни парасомнии средство на пръв избор е **клоназепамът** (0.5 до 2 мг вечер). При кошмари и сънни парализи успешно се прилага **имипрамин** (25-200 мг вечер) или пароксетин (20-40 мг). При нужда енурезисът се лекува с **клоназепам и десмопресин** (0.1-0.4 мл интраназално вечер), бруксизмът с **А-Дона** (100 мг вечер).

Прогноза и протичане: Сомнамбулизмът, кошмарите, първичният енурезис и паворът у деца изчезват след завършването на нормалното психично и неврологично развитие. Идиопатичната REM-парасомния представлява рисков фактор за развитие на Паркинсонов синдром.

КОНКРЕТИЗАЦИЯ НА ДЕЙНОСТТА ПО ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА РАЗСТРОЙСТВАТА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО (РСБ)

1. Диагностична дейност

А. Действия на ОПЛ за диагностициране на РСБ-догоболнична помощ

Диагностицирането на РСБ от ОПЛ включва следните дейности:

- Снемане на подробна анамнеза, включително фамилна анамнеза за наличие на разстройства на съня и други заболявания
- Интервю с близките, родители и партньор в стаята или леглото
- Общ преглед за установяване на съпътстващи заболявания
- При наличие на симптоми насочващи за РСБ болният трябва да се насочи към специалисти невролози и впоследствие към специализираните лаборатории за изследване на РСБ за поставяне на диагноза от лекар подготвен в областта на РСБ

Б. Действия на специалиста (невролог, психиатър) за диагностицирането на РСБ-догоболнична помощ

- Снема подробна анамнеза, включително фамилна анамнеза за наличие на разстройства на съня и други заболявания, включително в разговор с партньора или родителите

- Снема неврологичен и психиатричен статус за установяване на съпътстващи заболявания

- Насочва към специализираните лаборатории за изследване на РСБ за поставяне на диагноза от лекар подготвен в областта на РСБ

В. Действия на ОПЛ при пациенти с потвърдена диагноза за РСБ

- В зависимост от вида на заболяването ОПЛ провежда редовен контрол върху пациента под формата на интервю и преглед

- Изписва ежемесечно лечението назначено от специалиста, без да променя както медикаментозното така и немедикаментозното лечение

- Следи за спазване на хигиенните и общи мерки относно съня назначени от специалиста, а при болните с ОСА на апаратно лечение с CPAP следи за редовната употреба на апарата и поява на евентуални усложнения

- При влошаване на състоянието на болния извършва домашни посещения и назначава нова консултация със специалист

Г. Действия на лекаря в специализираните лаборатории по РСБ-болнична помощ

- За потвърждаване или отхвърляне на диагнозата лекарят подготвен по РСБ снема цятелен общ, неврологичен и психиатричен статус. Освен това той провежда интервю с пациента и неговите близки като попълва съответните скали за наличие на симптоми за РСБ.

- За окончателно изясняване на вида на нощното заболяване е необходимо назначаването и провеждането на специализирани изследвания: полисомнография, респираторна нощна полиграфия, нощна видеография, многократен тест за изследване на латентния период за заспиване, генетични тестове и др. **Полисомнографията** представлява регистриране на дишането (дихателен поток през устата и носа, торакоабдоминални дихателни усилия, транскутанна кислородна сатурация), съня (електроенцефалограма, -окулограма, -миограма), ЕКГ и двигателната дейност (регистрирана видеографски и електромиографски). **Респираторната полиграфия** включва регистрирането само на дихателни параметри (дихателен поток през устата и носа, торакоабдоминални дихателни усилия, транскутанна кислородна сатурация), ЕКГ и положение на тялото. Методът дава възможност и за индивидуализиране и контролиране ефективността на лечението с CPAP (continuous positive airway pressure=постоянно позитивно налягане в дихателните пътища). **Многократеният тест** за изследване на латентния период за заспиване представлява изследване на електроенцефалограма, -окулограма и -миограма с цел установяване на времето за заспиване и патологичните явления при пет опита за заспиване от 20 минути през деня.

- Проведените апаратни изследвания получават автоматична и ръчна оценка и след обсъждане на клинична конференция, най-често от група специалисти, се поставя диагноза на пациента.

- Поради необходимостта от прекарване на 2-3 нощи в лабораторни (болнични) условия за поставяне на диагнозата на РСБ повечето от диагностичните мероприятия са приоритет на болничната помощ

- При необходимост за провеждане на допълнителни

изследвания пациентът остава на болнично лечение до окончателно уточняване на диагнозата (напр. изясняване на УНГ-статус, КАТ на главен и гръбначен мозък при неврологични болести и др.)

● След изписване от болница специалистът има за задача да насочи пациента към ОПЛ или специалист-невролог със съответните предписания и диагноза.

● Болният се проследява периодично в лабораториите за изследване на РСБ в зависимост от заболяването и индивидуалните му особености.

Д. Общомедицински дейности

● Издаване на съвременно ръководство за диагностика и лечение на РСБ

● Организиране на обучение на студенти в рамките на цикъл-неврология, на ОПЛ и курсове за специализация по неврология по проблемите на РСБ

● Издаване на наръчници за пациента и неговите близки по проблемите на РСБ

2. Лечебна дейност

Лечението на РСБ зависи от вида на нозологичната единица и бива както медикаментозно така и немедикаментозно. Назначава се от лекар подготвен по РСБ, а провеждането му се следи от лекаря назначил лечението и ОПЛ.

Немедикаментозното лечение включва напр. при:

● **Инсомния:** хигиена на съня-спазване на режим на лягане и ставане по едно и също време; физически упражнения до 18 часа; избягване на спане следобед; лека вечеря без алкохол, кафе, кола и чай след 18 часа; лягане при чувстване на умора с еднакъв ритуал, без натоваарващи действия (гледане на тежки филми, телефонни разговори); подходяща атмосфера за сън с нормална температура като спалнята е предназначена само за сън и секс; при невъзможност да се заспи се става от леглото и се чете или извършват ненапрягащи дейности, а ако е договорено с лекаря се взема и таблетка за сън.

● **ОСА:** обяснение за заболяването и рисковете от него, спазване на хигиена на съня, намаляване на телесното тегло, неупотреба на алкохол, особено след 18 часа, неупотреба на приспивателни средства, сън в странично положение и др.

● **Нарколенсия:** разясняване на характера на заболяването със съвети относно избора на професия и възможността от възникване на инциденти при шофиране и работа; за пациентите е много важно стриктното спазване на хигиена на съня и планирането на кратки дневни почивки от около 10-30 минути.

● **Парасомнии:** обясняване на бенигнения характер на повечето от детските парасомнии (равог nocturnus, първичен енурезис, сънни парализи) на родителите и на самите деца; спазване на режим и хигиена на съня; вземане на необходимите предпазни мерки срещу самонараняване или нараняване на други лица (напр. подсигуриране на прозорци, врати и др.); психотерапията, релаксиращите техники и мерки за контролиране на победението (напр. сигнални матраци при деца над 7 години с напикаване); при бруксизъм се прилагат усторазтварящи устройства.

Апаратното лечение се отнася до ОСА, представлява средство на избор и включва лечение с СРАР (con-

tinuous positive airway pressure=постоянно позитивно налягане в дихателните пътища) в размер 4-20 см воден стълб. За установяване на индивидуалното налягане необходимо за овладяване на апнеите и хипопнеите се извършва поне 1 нощ титриране с автоматичен СРАР или ръчно титриране и поне 1 нощ адаптация на пациента към индивидуалното СРАР-устройство. Пациентът би следвало да получи индивидуален апарат окомплектован с маска и въздухопроводи от специализирани за целта звена, а специалистът да осъществява контрол на употребата му в началото на 2 месеца, а след първата година на 6 месеца.

Медикаментозното лечение включва при :

● **Инсомния:** медикаментозното лечение може да продължи максимално 4 седмици като се намалява постепенно и може да се прилага и непостоянно ("при нужда"):

- **Инсомния на заспиването** - **имидазопиридини** (напр. золпидем, зопиклон)

- **бензодиазепини с кратко действие** (напр. мидазолам, триазолам).

- **Инсомния с чести събуждания-бензодиазепини с удължено действие** (напр. флуразепам, лоразепам, нитразепам, флунизепам)

- **При деменция, обърканост** - **халоперидол+ лоразепам**

- **При алкохолна абстиненция** - **кломептазол**

- **При депресия с инсомния-седиратори антидепресанти-амитриптилин**

● **Нарколенсия:** Медикаментозното лечение на хиперсомнията включва като средства на първ избор стимуланти като мазингол, метилфенидат, модафинил и декстро-и метамфетамин, които за жалост не се намират и не са разрешени за употреба в нашата страна; като средство на втори избор при хиперсомнията се прилага **селегилин и Л-Допа**.

При феномените свързани с парадоксалния сън (катаплексия, сънни парализи и халюцинации) средство на първ избор са **трицикличните антидепресанти** като имипрамин и комипрамин; при пациенти със смущаващи антихолинергични странични явления може да се приложи флуоксетин или протриптилин; за лечение на парасомниите се прилага клоназепам.

● **PLMS/RLS:** като средство на първ избор при лекостепенен RLS **Л-Допа** (при определени пациенти е необходимо приложението на ретардни форми на препарата поради възобновяване на симптомите в сутрешните часове); средство на втори избор е **клоназепамът**; при болезнени RLS като напр. в рамките на полиневропатиите може да се опита лечение с габапентин и карбамазепин;

- при RLS в умерено тежка форма се прилагат **допаминови агонисти** (напр. перголил);

- при тежки форми на RLS се опитват **комбинации от медикаменти** за намаляване на дозите и страничните ефекти от тях (напр. Л-Допа с клоназепам или габапентин); в най-тежките случаи е допустимо приложението на дългодействащи опиати като дихидрокодеин и морфинсулфат.

● **Нарушения на циркадианния ритъм:** лекуват се с приложение на **мелатонин** по схема.

● **Парасомнии:** при моторни парасомнии средство на първ избор е **клоназепамът**;

-при кошмари и сънни парализи се прилага имипрамин или пароксетин; при нужда енурезистът се лекува с клоназепам и десмопресин, а бруксизмът с Л-Дона.

● **Заболяванията свързани с други психични и вътрешни болести:** медикаментозното лечение включва медикаменти за основното заболяване и симптоматично препарати за лечение на РСБ.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Международна класификация на заболяванията на съня

(ICSD-1990)

1. Диссомнии

А. Заболявания на съня причинени от вътрешни фактори

1. Психофизиологична инсомния
2. Неправилна оценка на съня
3. Идиопатична инсомния
4. Нарколепсия
5. Възвратна хиперсомния
6. Идиопатична хиперсомния
7. Посттравматична хиперсомния
8. Синдром на обструктивна сънна апнея
9. Синдром на централна сънна апнея
10. Синдром на централна алвеоларна хиповентилация
11. Болест на периодичните движения на крайниците (PLMS)

12. Синдром на неспокойните крака (RLS)

13. Други

Б. Заболявания на съня причинени от вътрешни фактори

1. Неадекватна хигиена на съня

2. Сънни проблеми предизвикани от обкръжаващата среда

3. Височинна инсомния

4. Сънна болест на напаване (адапционна инсомния)

5. Синдром на недостатъчния сън

6. Заболявания свързани със започване на съня

7. Заболяване на съня свързано с понижени изисквания за сън

8. Инсомния свързана с хранителна алергия

9. Синдром на нощното ядене (пиене)

10. Заболяване на съня свързано с употреба на хипнотици

11. Заболяване на съня свързано с употреба на стимуланци

12. Заболяване на съня свързано с употреба на алкохол

13. Заболяване на съня свързано с употреба на токсини

14. Други

В. Заболявания на съня свързани с нарушения на циркадианния ритъм

1. Синдром на смяна на времевите зони (Jet Lag)
2. Заболяване на съня свързано с работа на смену
3. Нерегулярен ритъм сън-бодърстване
4. Синдром на късното заспиване
5. Синдром на ранното заспиване
6. Не-24-часов ритъм на сън и бодърстване
7. Други

2. Парасомнии

А. Заболявания свързани със събуждане

1. Събуждане с обръканост
2. Ходене на сън (сомнамбулизъм)

3. Нощна уплаха (Pavor nocturnus)

Б. Заболявания свързани с прехода между сън и будност

1. Заболяване на съня свързано с ритмични движения

2. Миоклонии при заспиване

3. Говорене на сън (сомнилоквия)

4. Нощни крампи в краката

В. Парасомнии свързани обикновено с REM-съня

1. Нощни кошмари

2. Сънна парализа

3. Нарушена сънна пенилна ерекция

4. Болезнена сънна пенилна ерекция

5. Свързан с REM-съня синус арест

6. Победенчески промени в REM

Г. Други парасомнии

1. Бруксизъм

2. Енурезис

3. Заболяване на съня свързано с нарушено гълтане

4. Нощна пароксизмална гистония

5. Синдром на внезапна неясна смърт през нощта

6. Първично хъркане

7. Хъркане при деца

8. Синдром на вродена централна хиповентилация

9. Синдром на внезапна смърт при деца

10. Бенигнена неонатална миоклония по време на сън

11. Други

3. Заболявания на съня свързани с вътрешни и психиатрични болести

А. Заболявания на съня свързани с психични болести

1. Психози

2. Болести засягащи настроението

3. Състояния на тревожност

4. Панически разстройства

5. Алкохолизъм

Б. Заболявания на съня свързани с неврологични болести

1. Дегенеративни мозъчни страдания

2. Деменция

3. Паркинсонизъм

4. Фатална фамилна инсомния

5. Епилепсия свързана със съня

6. Електрически епилептичен статус по време на сън

7. Главоболие свързано със съня

В. Заболявания на съня свързани с вътрешни болести

1. Сънно прилошаване

2. Нощна сърдечна исхемия

3. Хронична обструктивна белодробна болест

4. Свързана със съня астма

5. Свързан със съня гастроэзофагеален рефлукс

6. Пептична язва на стомаха

7. Фибрози

4. Други заболявания на съня

1. Синдром на късия сън

2. Синдром на дългия сън

3. Синдром на полубудност

4. Фрагментарен миоклонус

5. Сънна хиперхидроза

6. Заболяване на съня свързано с менструалния цикъл

7. Заболяване на съня свързано с бременността

8. Заплашителни хипнагогни халюцинации

9. Свързана със съня невrogenна тахипнея

10. Свързана със съня ларингоспазм

11. Свързано със съня задушаване

ПРОТОКОЛ

Днес, 27.11.00 експертна група по проблемите на разстройствата на съня и бодърстването присъ

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА РАЗСТРОЙСТВАТА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО,
подробно отразен в приложението.

Експертна група:

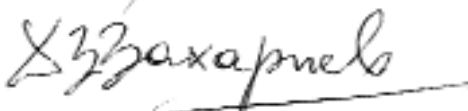
1. Проф. П.Стаменова:



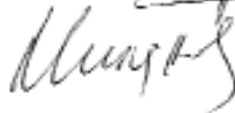
2. Доц. А.Алексиев:



3. Доц. З.Захариев:



4. Д-р М.Миланова:



5. Д-р И.Стайков:

