

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
Grigорова 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. Стаменов

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. Stamenov

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Перспективи на статините в неврологията
М. Клисурски 275

Ултрасонографски особености при изследването на вертебро-базиларната система
И. Стайков 278

Мониторинг на ранни и късни неврологични усложнения при пациентите в кардиохирургията
П. Атанасова 282

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Хомоцистеин при болни с исхемичен мозъчен инсулт
Е. Василева, М. Даскалов, Н. Тотева 287

Индиректни ултрасонографски критерии за определяне на каротидни стенози
И. Стайков 289

Интима-медия комплекс и каротидна атеросклероза
Е. Василева 294

Влияние на възрастта и други рискови фактори за мозъчносъдови заболявания върху големината на интима-медия комплекс
Е. Василева 297

Съдови промени след лъчетерапия при болни с мозъчносъдова болест
Ю. Петрова, И. Стайков, И. Търнев 301

Невропсихологични проучвания при съдови когнитивни нарушения
Л. Трайков, С. Бодик, Ф. Болер, А. Смаг 303

Комбинирано изследване на дерматомни и тибиаални соматосензорни евокирани потенциали в оценката на лумбосакралната спинална стеноза.
К. Костов, И. Петров, И. Иванова 307

Първите български деца с GEFS+ синдром и синдром на Dravet с мутации в ген SCN1A (SCN1A мутации при GEFS+ и синдром на Dravet)
И. Иванов, И. Литвиненко, Д. Христова, Л. Клаес, К. Клейс, А. Сулс, Л. Депре, Д. Ауденаерт, П. Де Юнг, А. Йорданова 311

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Атипични варианти на синдрома на Гилен-Баре
Д. Атанасова, М. Даскалов 316

Случай на оптична ретрохиазмална лезия с демиелинизираща етиология
А. Оскар, С. Черникова, П. Шотеков, Р. Калпачки, А. Бочева, Б. Милев 319

Екстракраниална постоянновъълнова доплерова сонография в диагностиката на остра аортна дисекция със засягане съдовете изходящи от нея
Е. Василева 323

Артериални и венозни тромботични инциденти при хомозигот за фактор V Leiden
Ц. Цанкова, И. Стайков, М. Рашева, Е. Ваврек, А. Цончева 327

CONTENTS

REVIEWS

New horizons before statin treatment in neurology
M. Klissurski 275

Ultrasound peculiarities in the examination of the vertebro-basilar system
I. Staikov 278

Monitoring of early and delayed neurological complications in cardiac surgery patients
P. Atanassova 282

ORIGINAL PAPERS

Homocysteine in patients with ischemic stroke
E. Vassileva, M. Daskalov, N. Toteva 287

Indirect ultrasound criteria for assesment of carotid stenosis
I. Staikov 289

Intima-media thickness and carotid atherosclerosis
E. Vassileva 294

The influence of the age and other risk factors for cerebrovascular diseases on the extent of intima-media thickness
E. Vassileva 297

Vascular complications after radiotherapy in patients with cerebrovascular disease
J. Petrova, I. Staikov, I. Turnev 301

Neuropsychological study in vascular cognitive impairment
L. Traykov, N. Raoux, A-S. Rigaud, F. Boller 303

Combined study on dermatome and tibial somatosensory evoked potentials in the assessment of lumbosacral spinal stenosis
K. Kostov, I. Petrov, I. Ivanova 307

The first bulgarian infants with gefs+ or dravet syndrome in which scn1a mutation was discovered
I. Ivanov, I. Litvinenko, D. Hristova, L. Claes, K. Claeys, A. Suls, L. Deprez, D. Audenaert, P. De Jonghe, A. Jordanova 311

CASE REPORT

Atypical variants of Guillain-Barre syndrome
D. Atanasova, M. Daskalov 316

A case of optic retrochiasmal lesion with demyelinating etiology
A. Oscar, S. Chernikova, P. Shotekov, R. Kalpachki, A. Bocheva, B. Milev 319

Extracranial continuous wave doppler sonography in acute aortic dissection
E. Vassileva 323

Arterial and venous thrombotic incidences in a patient homozygous for the factor v leiden
Tz. Tzankova, I. Staikov, M. Rascheva, E. Vavrek, A. Tzoncheva 327

Обзор ПЕРСПЕКТИВИ НА СТАТИНИТЕ В НЕВРОЛОГИЯТА

М. Клукурски

Клиника по неврология, МБАЛ "Царица Йоанна"-София
Катедра по неврология, МУ-София

SUMMARY

NEW HORIZONS BEFORE STATIN TREATMENT IN NEUROLOGY

M. Klissurski

Statins are inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase used as lipid lowering agents. They also have essential biological effects on endothelial functioning, immune regulation, chronic inflammation, thrombogenesis, stability of atherosclerotic plaques and neuroprotection. Estimating results from many trials, the greater benefit for the patients at risk was achieved with atorvastatin, which have to be considered the gold standard for the prophylaxis of cardiovascular disease and stroke.

Numerous experimental and clinical studies suggest that statins are especially perspective treatment modality for stroke, multiple sclerosis, Alzheimer disease and many other neurological disorders.

Key words: statins, cerebrovascular disorders, Alzheimer disease, multiple sclerosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

Статините са инхибитори на 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А редуктазата (HMG-CoA-R) и намаляват нивата на холестерола и неговите фракции. Те притежават съществени биологични ефекти върху ендотелната функция, процесите на имунна регулация, хроничното възпаление, тромбогенезата, стабилитета на атеросклеротичните плаки и невропротекцията. Тези характеристики се проучват интензивно и дават основание да приемем, че е статините имат особено перспективно място за клинично приложение при исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), множествена склероза (МС), болест на Алцхаймер (БА) и много др.

След пет годишно лечение е показано че морбидността от ИМИ е снижена до 41% при лекуваните с atorvastatin, 34% при тези със simvastatin, и приблизително 31% при тези с pravastatin. През първите 16 седмици на лечение с 80 мг simvastatin болните с остър коронарен синдром, рискът от нелетален ИМИ е бил намален с 59%, отколкото при плацебо-групата, а релативният риск за ИМИ е снижен до 50%. Обобщавайки много проучвания, най-голяма полза за пациентите изложени на риск за ССЗ и ИМИ, проявява atorvastatin, който трябва да се счита за златен стандарт в профилактиката на сърдечна исхемия и ИМИ. Болните с риск за съдови заболявания трябва да бъдат лекувани със статин независимо от изходната концентрация на холестерол, пола и възрастта.

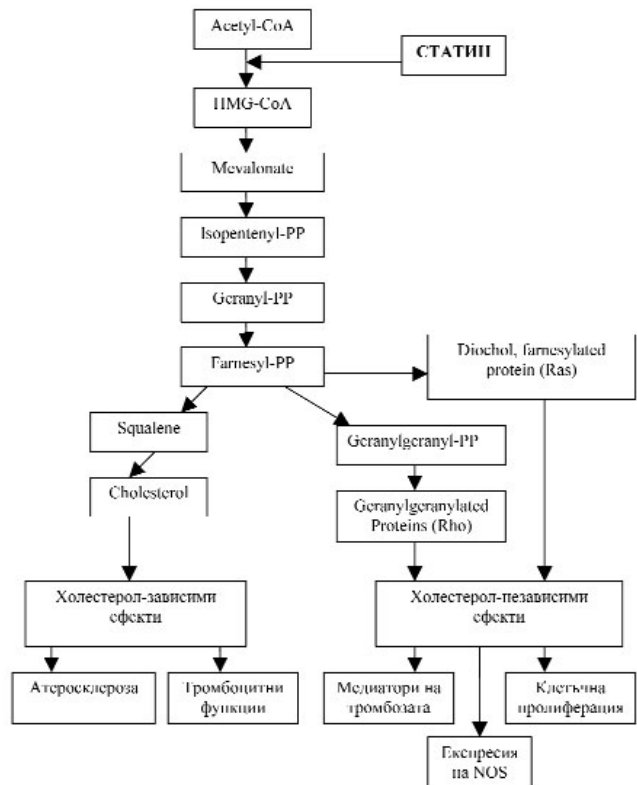
Ежедневната употреба на 80 мг atorvastatin при болни с лека до умерено изразена болест на Алцхаймер намалява когнитивния упадък и подобрява депресивните симптоми, според едногодишно пилотно проучване.

Ключови думи: статини, мозъчносъдови заболявания, болест на Алцхаймер, множествена склероза, лечение.

Броят на болните с мозъчносъдови заболявания (МСЗ), автоимунни и дегенеративни заболявания на нервната система в световен мащаб е огромен. Разработването на нови лекарства или откриването на нови свойства на стандартно прилагани медикаменти открива широки перспективи за терапевтична намеса в патогенезата на много болестни състояния.

Статините, които са инхибитори на 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А редуктазата (HMG-CoA-R) и намаляват нивата на холестерола и неговите фракции, притежават допълнителни съществени свойства, свързани с ефектите им върху ендотелната функция, процесите на имунна регулация, хроничното възпаление, тромбогенезата, стабилитета на атеросклеротичните плаки и невропротекцията. Тези характеристики се проучват интензивно за клинично приложение при исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), множествена склероза (МС), болест на Алцхаймер (БА), болест на Паркинсон (БП), ревматоиден артрит, захарен диабет и много др. (1, 2, 3).

По надолу са разгледани главните механизми на действие на статините и причините за благоприятните им ефекти при болните с ИМИ. Обобщеното действие на статините по двата основни пътя - холестерол-зависим и холестерол-независим път е представено



Фиг.2 Разпределение на участниците в проучването според вида на плаките.

вено на фигура 1 (адаптирана според 3).

1. Статините подобряват ендотелната функция. Хроничното приложение на статини е свързано с повишение на ендотелната бионаличност на азотен оксид (NO) (1-4). NO е модулатор на ендотелната функция, като променя съдовия тонус и поддържа тромборезистентен интерфйс между кръвния ток и съдовата стена (4). В тромбоцитите се увеличава експресията на III-ти тип синтаза на азотен оксид (NOS), намалява се тромбоцитната активност (5). Atorvastatin, rosuvastatin и simvastatin редуцират размера на мозъчния инфаркт /до около една трета/ при модел на ИМИ и реперфузия при нормохолестеролови мишки (3). Увеличеният локален кръвоток протектира мозъчната тъкан, експерименталната исхемичната увреда се ограничава и съответно прогнозата след инцидента е по-добра (4, 5). Тези ефекти върху NOS и размера на инфаркта възникват рано, проявяват при дози по-големи от клиничните без връзка с нивата на холестерола, но се изчерпват при преустановяване прилагането на статини (4).

2. Статините регресират атеросклерозата като стабилизират атеросклеротичните плаки в каротидните, аортни и коронарни зони и намаляват тромбогенезата (6). Статините намаляват броя на макрофагите, редуцират експресията на тъканен фактор, адхезионните молекули и матриксните маталопротеинази в плаките (6, 7). Стабилизирането на атеросклеротичните плаки и намалението на техните размери, определени ултрасонографски, се осъществява чрез потискане активацията на макрофагите и матриксните металопротеинази, които дестабилизират фиброзния скелет на плаките и създават възможност за разкъсване (6). Процесът на разцепването или разкъсването на плаките е свързан с развистие на тромбогенеза и предразполага към артерио-артериални емболизъм и ИМИ. Намалението на дебелината на каротидната интима е друг механизъм, който обяснява превенцията на някои форми на ИМИ чрез статиново лечение. Приложението на pravastatin намалява прогресията в дебелината на каротидната интима (IMT) при редуциране на LDL-холестерола с 28% (8).

3. Статините имат антиинфламаторно действие. Хроничното съдово възпаление има важна роля в патофизиологията на ИМИ (9). Статините намаляват натрупването на клетки, реализиращи възпалителните реакции, в съдовите плаки, което е един от механизмите за развистие на атеросклеротичните лезии (7). Повишените концентрации на някои маркери на възпалението, като CRP (маркер на острофазово възпаление, независим фактор за ИМИ), са свързани с риск от съдови инциденти, особено при ХХЕ (10). Лечението със статини намалява нивата на CRP, независимо от ефектите върху LDL-холестерола (10). Lovastatin в проучването AFCAPS/ТехСАРS ефективно редуцира риска от коронарни инциденти при изследваните с повишени нива на CRP (10). Engstrom и съавт. демонстрират, че болните с ХХЕ и повишени инфламаторните маркери (фибриноген и хаптоглобин) имат завишен риск за ИМИ в дългосрочен план на наблюдение, но при отсъствие на тези възпалителни маркери, хиперлипидемията не е рисков фактор за ИМИ (11). Приложението на статини потиска Т-клетъчната активация и освобождаването на проинфламаторни цитокини, които са важни медиатори на имунологичните реакции в мозъка и се продуцират от неврони, глиялни и ендотелни клетки (12).

4. Статините проявяват и антипролиферативно действие, като смущават пролиферацията, клетъчния растеж и миграция на гладкомускулните клетки в съдо-

вите стени (13). Така размерът и формирането на нови съдови лезии намалява (13). Този ефект е медиран чрез т.нар. p21 Ras протеин, регулатор на ДНК репликацията и клетъчен растеж (14).

5. Статините имат протективен ефект спрямо тромбоемболизъм от кардиоогенен и артериоартериален тип. Намаленият риск от ИМИ при употреба на статин се обяснява и с потискането на тромбоцитите и тяхната агрегация, и ендогенния баланс на процесите на тромбоза / тромболитиза (6). Наблюдава се и намаление в активността на инхибитора на плазминоген активатора, което усилва фибринолизата (15). Всички тези фактори допринасят за намалено формиране на тромби и клинични перспективи, свързани с лечението на атеросклерозата и нейните усложнения.

6. Невропротективен ефект при пациенти е наблюдаван след приложение на статини непосредствено след исхемичния мозъчен инцидент, което е свързано с по-лек неврологичен дефицит, отколкото при болните без такова лечение (3,4). Atorvastatin и simvastatin подобряват функционалното възстановяване, ако се приложат до 24 ч след индукция на мозъчна исхемия при плъховете и промотират ангиогенезата в исхемичните мозъчни зони (16).

7. Ефекти на статините върху цитокини, хемокини и тъканни фактори. Цитокините играят важна роля в процеса на възпалителни реакции в мозъчната тъкан след инфаркт (7); експресията на интерлевкин IL-1 beta допринася за невроналната увреда при експерименти с плъховете (9). След ИМИ неутрофилите мигрират в исхемичната зона, където освобождават литични ензими и супероксид, които допълнително увреждат тъканите (17). Предклинични данни демонстрират, че нуклеарният фактор NFkB, който регулира експресията на проинфламаторни цитокини и клетъчни адхезионни молекули, също е активиран след мозъчна исхемия и засилва клетъчната смърт (18). Интрацелуларната адхезионна молекула ICAM-1 и TNF alpha са свързани с ранното неврологично влошаване и лоша прогноза при болни с лакунарен мозъчен инфаркт. Оказва се, че статините осъществяват невропротективните си ефекти чрез въздействие върху всички тези фактори в патогенезата – намаляват активността на NFkB in vitro (19). Simvastatin и atorvastatin редуцират индукцията на проинфламаторни цитокини IL-1 beta, TNF alpha в аспроцити и макрофаги, и редуцират експресията на ICAM-1 и P-selectin при лица с ИБС или ХХЕ (20). Rosuvastatin и simvastatin демонстрират намаление на взаимодействието между левкоцити и ендотелни клетки при модели с мезентериални съдове на плъховете, а прилагането на pravastatin намалява генерирането на супероксид в активираните неутрофили, което води до по-малки тъканни увреди от възпалителен характер при мозъчна исхемия. Всичко това показва, че статините осъществяват невропротекция чрез антиинфламаторни ефекти не само в големите съдове. Дали обаче тези ефекти ще бъдат клинично значими все още трябва да се демонстрира чрез големи рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания (1-3).

Ролята на хиперхолестеролемията (ХХЕ) в патогенезата на коронарната болест е точно установена. Доказано е намаление на честотата на ИМИ при болни с коронарна болест (КБ, ИБС), лекувани със статини (8). Резултатите за значението на ХХЕ като рисков фактор за ИМИ са противоречиви (21, 22). Средното намаление на концентрацията на LDL-холестерола с 1,8 ммол/л води до намаление на ИМИ с 17% (9-25%) (22). Има изслед-

вания, които показват, че по-скоро наличният инфламаторен статус повлиява връзката между ХХЕ и ИМИ (3, 6, 10). Различията в данните между епидемиологичните и клинични проучвания проведени при над 70 000 изследвани показват, че ролята на статините при ИМИ, извън ефектите върху серумния холестерол, изисква задълбочено изясняване на биологичните им свойства, като потенциални имуномодулатори, за да се отговори еднозначно на въпроса дали са по-ефективни за вторична или за първична профилактика при МСЗ.

В клиничната практика са въведени много статини – fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin и наскоро pitavastatin (3). Всички те обаче се различават по фармакокинетични и плеiotропни свойства, както и по способността си да намаляват нископлътността на холестерол. Максимално намаление до 55-60% на LDL-холестерола се получава с най-големите дози atorvastatin и rosuvastatin (22).

Резултатите от анализа на 11 големи рандомизирани, плацебо контролирани проучвания (MIRACL, AFCAPS/ТехCAPS, ASCOT, CARE, 4S, HPS, FLORIDA, PROSPER, LIPID, LIPS, WOSCOPS) относно сърдечно-съдовите протективни свойства на 5 статина (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin) помъждат следните факти (23, 24):

Статините допринасят съществено за намаление на сърдечно-съдовата болестност и смъртност;

- Ползата е независима от началните концентрации на холестерола и LDL-фракцията;

- Статините имат различни ефекти, като показват разлика и във времето от началото на терапията до поява на клиничен ефект;

- Оценявайки резултатите на пет годишно лечение, е показано че морбидността от ИМИ е снижена до 41% при лекуваните с atorvastatin, 34% при тези със simvastatin, и приблизително 31% при тези с pravastatin. През първите 16 седмици на лечение с 80 мг simvastatin болните с остър коронарен синдром, рискът от неслетален ИМИ е бил намален с 59%, отколкото при плацебо-групата, а релативният риск за ИМИ е снижен до 50%.

- Най-голямо е намалението на релативния риск от ИМИ при лечение с atorvastatin 80 мг/дневно, докато приложението на 10 мг atorvastatin дневно според ASCOT-LLA редуцира същия риск с 27%.

- Клинична полза е била демонстрирана най-бързо при болните, приемащи atorvastatin - в рамките на няколко седмици, последвани от болните лекувани с lovastatin (след 1 година) и съответно simvastatin (след 1,5 – 2 години).

- Обобщавайки тези 11 проучвания, се оказва, че най-голяма полза за пациентите изложени на риск за ССЗ и ИМИ, проявява atorvastatin, който трябва да се счита за златен стандарт в профилактиката на сърдечна исхемия и ИМИ.

- Авторите на това проучване консенсусно смятат, че болни с риск за ССЗ трябва да бъдат лекувани със статин независимо от изходната концентрация на холестерол, пола и възрастта (23).

В литературата (2, 3, 11, 12, 24, 25) понастоящем се препоръчва превентивно лечение със статини при болни с ХХЕ, особено в съчетание с диабет или артериална хипертония, както и при тези с коронарна болест и миокарден инфаркт. Пациентите с каротидна или аортна атеросклероза, която е установена чрез ангиография или В- или дуплекс ехографско скениране, също трябва да бъдат контингент за статинова терапия. Потенциалът за превенция и статинова протекция от повторен

ИМИ е по-голяма при болните под 75 години и някои над 75 г. с анамнеза за КБ, МИ и системна атеросклероза, като вероятна причина за техния предшествващ мозъчен инсулт.

Приложението на статините като имуномодулатори при болни с пристъпно-решителна МС се проучва интензивно (26-30) и беше обобщено по-рано в бр. 1 на сп. Българска неврология, 2005 г (31).

Ежедневната употреба на 80 мг atorvastatin при болни с лека до умерено изразена болест на Алцхаймер намалява когнитивния упадък и подобрява депресивните симптоми, според едногодишно пилотно проучване (32). Доскоро се е смятало, че статините засилват невроналната дегенерация, съответно когнитивната дегенерация при болни с БА, поради инхибицията на холестероловата синтеза, необходима за мембранния интегритет. Проучването ADCLT (Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment Trial) пронамери пътя за провеждане на нови по-големи проучвания за ролята на статините при БА (33). Изпълнението на ADAS-cog теста на 3-я и 6-месец е било с 3,5 точки по-добро в групата на лечение с atorvastatin, отколкото в плацебо групата ($p < .003$ vs $p = .055$). Глобалното клинично впечатление за промяна (CGIC) е показало тенденция благоприятна за atorvastatin на 9-я ($p = .058$) и 12 месец ($p = .073$).

Понастоящем три големи изследвания от фаза 3 относно мястото на статините в лечението на БА са в ход: 1) удължената фаза 3 на ADCLT се провежда от компания Pfizer в 40 центъра на 14 страни, за да се проучи ефекта на atorvastatin за забавяне прогресията на БА; 2) проучването LEAD анализира ефекта и безопасността на atorvastatin в комбинация с donepezil при болни с лека до умерена БА; и 3) спонсорраната от Националния институт по стареене на САЩ програма за изследване на ефективността и безопасността на 20 мг simvastatin при забавяне прогресията на БА, като се проследява психичния статус, функционалните възможности, поведенческите промени и качество на живота на болните, както оценката на фармакоикономическите въпроси на лечението.

Многочислените експериментални и клинични проучвания ни дават основание да приемем, че е статините имат особено перспективно място при лечението на ИМИ, МС, и широк спектър други възпалителни и дегенеративни неврологични заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cucchiara B, Kasner SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci* 2001; 187:81-89.
2. Trubelja N, Vaughan C, Coplan NL. Role of statins in preventing stroke. *Prev Cardiol*. 2005; 8 (2): 98-101.
3. Di Napoli M. Benefits of statins in cerebrovascular disease. *Current opinion in investigational drugs*. 2004, 5(3): 295-305.
4. Laufs U. Beyond lipid lowering: Effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 58(11):719-731.
5. Laufs U, Gertz K, Huang P et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31:2437-2449.
6. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol*. 2003; 91(suppl):4B-9B.
7. Libby P, Ridker PM, Maserl A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9):1135-1143.
8. Crouse JR 3rd, Bygon RP, Bond MG et al. Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid arteries (PLAC-III). *Am J Cardiol*. 1995;73(7):455-459.
9. Becker KJ. Targeting the central nervous system inflammatory response in ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2001;14(3): 349-353.
10. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *NEJM* 2001, 344:1959-1965.
11. Engstrom G, Lind P, Hablad P, et al. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation*. 2002;105:2632-2637.
12. Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 23B-29B.
13. Roglaer G, Lackner KJ, Schmitz G. Effects of fluvastatin on growth of porcine

- and human vascular smooth muscle cells in vitro. *Am J Cardiol.* 1995;76:114-116A.
14. Bellosta S, Bemini F, Ferri N, et al. Direct vascular effects of HMG-coA reductase inhibitors. *Atherosclerosis.* 1998, 137 (suppl):S101-S109.
 15. Rosenson RS, Tangley C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA.* 1998;279:1643-1650.
 16. Chen J, Zhang ZG, Li Y, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis and synaptogenesis after stroke. *Ann Neuro* 2003; 53(6):743-751.
 17. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: Experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J.* 1999;138 (2 PL2):569-575.
 18. Tak PP, Firestein GB. NF- κ B: A key role in inflammatory disease. *J Clin Invest.* 2001; 107(1):7-11.
 19. HMG-coA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):58-63.
 20. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2002;162(1):179-185.
 21. Corvol J, Bouzamondo A, Siror M et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. *Arch Intern Med.* 2003; 163:669-676.
 22. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1-7.
 23. Gresser U, Gathof BS. Atorvastatin: Gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke. Comparison of the clinical benefit of statins on the basis of randomized controlled endpoint studies. *Eur J Med Res.* 2004; 9:1-17.
 24. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al; for the MIRACL Study Investigators. Effects of Atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. A myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation.* 2002; 106: 1690-1695.
 25. Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins). A promising approach to stroke prevention. *Neurology* 2000;54:790-796.
 26. Stuve O, Youssef S, Steinman L, Zamvil S. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Current Opinion in Neurology.* 16(3):393-401, June 2003.
 27. Neuhaus O., S. Strasser-Fuchs, F. Fazekas, B.C. Kieseier, G. Niedewieser, H.P. Hartung and J.J. Archelos. Statins as immunomodulators. Comparison with interferon-beta1b in MS. *Neurology* 2002; 59:990-997.
 28. Vollmer T, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004, 365; 9421:1607-1608.
 29. Zamvil S. Atorvastatin therapy in patients with clinically isolated syndrome (CIS) at risk for multiple sclerosis. *Immune Tolerance Network.com*
 30. Neuhaus O, Stuve O, Zamvil SS, Hartung HP. Are statins a treatment option for multiple sclerosis? *Lancet Neurol.* 2004 Jun; 3(6):369-71.
 31. Клисурски М. Статините нови имуномодулатори в лечението на множествената склероза. *Българска неврология*, том 5, бр. 1, февруари 2005; стр. 8-12.
 32. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ et al. Benefits of atorvastatin in subjects with Alzheimer disease. *Circulation.* 2004; 110:17: III-813. Abstract 3756.
 33. Brookes L. ADCLT: Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment Trial. Copyright Medscape 2004.

Адрес за кореспонденция:

Д-р М. Клисурски, дм, главен асистент

Клиника по неврология, МБАЛ "Царица Йоанна" - София,

ул. "Бяло море" No 8, София 1527

Тел: (02) 9432-597 / 516 / 160

e-mail: mklissurski@yahoo.com

Обзор УЛТРАСОНОГРАФСКИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ВЕРТЕБРО-БАЗИЛАРНАТА СИСТЕМА

И. Стайков

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

SUMMARY

ULTRASOUND PECULIARITIES IN THE EXAMINATION OF THE VERTEBRO-BASILAR SYSTEM

I. Staikov

Ultrasonography of the vertebral arteries has been neglected for a long time in comparison with that of carotid arteries. This was related to the inconvenient anatomical position of the vessels which created technical problems with their imaging.

Vertebral arteries are situated deeper than carotid arteries and their extracranial section is interrupted in the V2 segment by the transverse processes of the cervical vertebrae which hinders the delineation of its continuous course. The introduction of color-coded duplex ultrasonography has rendered some of the methodological problems easier to solve.

In this review are shown some ultrasound special features of the vertebro-basilar system and the difficulties connected with their overcome. Some anatomical particularities of all separate segments of the vertebral arteries and the basilar artery, the average diameter of the normal vertebral arteries and their congenital variations in relation to their Doppler and duplex ultrasonography examination are shown. The Doppler and duplex ultrasonography characterization of all separate segments of the vertebral arteries with their acoustic phenomenon and typical spectral analyses are presented. The most common ultrasound mistakes related to the false identification of closely adjacent to the vertebral and basilar artery vessels are emphasized.

Key words: vertebral arteries, ultrasound, basilar artery

РЕЗЮМЕ

Ултрасонографското изследване на вертебралните артерии е било пренебрегвано дълго време в сравнение с това на каротидните артерии. Това е свързано с неудоб-

ното анатомично положение на вертебралните съдове, което е създавало технически проблеми при тяхното ултрасонографиране.

Вертебралните артерии са разположени по-дълбоко в сравнение с каротидните и тяхното екстракраниално протичане се прекъсва във V 2 сегмент от напречните израстъци на шийните прешлени, затруднявайки изобразяването на техния непрекъснат ход. Въвеждането на цветно-кодираната дуплекс сонография е спомогнало за по-лесното решаване на някои от тези методологични проблеми.

В настоящият обзор са показани някои от ултрасонографските особености на вертебро-базиларната система и трудностите, свързани с тяхното преодоляване. Представят се някои анатомични особености на отделните сегменти на вертебралните артерии и на базиларната артерия, както и нормалните размери и вродени промени на тези артерии в светлината на Доплер- и дуплекс сонографското им изследване. Показва се Доплер- и дуплекс сонографската характеристика на отделните сегменти на вертебралните артерии чрез техните акустични феномени и типичен спектрален анализ. Подчертават се най-честите възможни ултрасонографски грешки, свързани с погрешното идентифициране на близко прилежащи артерии с вертебралните и базиларна артерия.

Ключови думи: вертебрални артерии, ултрасонография, базиларна артерия.

АНАТОМИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

В своето протичане вертебралната артерия (ВА) се разделя на няколко сегмента – начален (V0) сегмент, pars praevertebralis (V1), pars transversaria (V2), pars atlantis (V3) и интракраниален сегмент (V4) (6,24). След свързването на двете вертебрални артерии в техния

интракраниален сегмент се образува базиларната артерия (БА). Всички сегменти са достъпни за Доплер- и дуплекс сонографско инсонирание.

V0 и V1 сегменти: ВА излиза от медуогорзалната част на подключичната артерия (ПА) в надключичната ямка и лежи между *m. scalenus* и *m. longus coli*. В около 3% тя излиза от задната или задно-долната страна на ПА, в около 4 до 6% от случаите директно от аортната дъга, а в 6% в общ ствол с *truncus thyroscervicalis* (2,23,24). След излизането си ВА се насочва краниално, като се извиба под формата на буквата "S" и преминава пред *m. scalenus* (24). В лявата страна ВА излиза значително по-проксимално, както и значително по-често от аортната дъга в сравнение с дясната страна, което е от важно значение за сонографското ѝ идентифициране (6).

V2 сегмент: С изключение на незначителни варианти в своето протичане ВА показва константен ход. След края на V1 сегмент ВА се извиба дъговидно назад и навлиза във вертебралния костен канал (*foramen costotransversarium*), образуван от напречните израстъци на 6-ти до 2-ри шиен прешлен. В около 5% от случаите ВА лежи във вертебралния канал, образуван между 5-ти и 2-ри шиен прешлен (24).

V3 сегмент: Над 2-ри шиен прешлен – Axis, ВА излиза от вертебралния канал, насочва се тилно и латерално и навлиза в отвора на напречния израстък на 1-ви шиен прешлен (Atlas). Следва дъгообразно извиране нагоре и дорзално, преминавайки на около 1 см. над *Massa lateralis* на Atlas.

След това ВА се движи медиално по *Sulcus arteriae vertebralis* на Atlas, където се доближава непосредствено до кожата. Преди навлизането си в черепната кухина през големия тилен отвор, ВА образува бримка около Atlas (*atlas loop*), която ѝ позволява да се движи с движенията на главата и на шийните прешлени. Тук Rr. *Musculares* на ВА образуват важна анастомоза с *A. occipitalis* (клон на *A. carotis externa*) – окципито-вертебрална анастомоза, която е и най-важната колатерална връзка между каротидната и верebro-базиларна системи (2,6).

V4 сегмент и БА: В сагитална посока ВА навлиза през *Membrana atlantooccipitalis posterior*, *Dura mater* и *Arachnoidea* интракраниално. След това преминава дорзално между *Clivus* и мозъчния ствол, където на нивото на каудалната част на моста се свързва с противоположната ВА, за да образува базиларната артерия (БА) (24).

Освен окципито-вертебралната анастомоза, ВА образува важни анастомози и с клонове на *truncus thyroscervicalis*. Доплер сонографски ВА е достъпна за изследване в нейният екстракраниален сегмент- *pars praevertebralis* и *pars atlantis*, както и чрез трансокципитален достъп в нейният интракраниален сегмент. Дуплекс сонографски ВА е достъпна за ултрасонографски анализ във всичките си сегменти, като *pars transversaria* е най-лесен за инсонирание (6).

В своето протичане БА обикновено е права, но често може да бъде извита и да преминава в дъговидна форма на дясно или на ляво между *clivus* и мозъчния ствол, като има средна дължина от около 30-40 мм. и средна дебелина от около 3 мм. (6).

НОРМАЛНИ РАЗМЕРИ И КОНГЕНИТАЛНИ ПРОМЕНИ В РАЗВИТИЕТО НА ВА

В повечето случаи се установява двустранна разлика в скоростните криви на двете вертебрални артерии, като лявата ВА е в около 62% от случаите по-широка от дясната ВА (2).

В около 25% от случаите лявата и дясна ВА са с еднаква ширина (24). Средната ширина на ВА в екстракраниалната ѝ част е около 3.5 мм. (1,5 до 5мм.), а в интракраниалния ѝ сегмент около 2.1-2.3 мм. в диаметър (24). Според други автори средният диаметър на нормалната ВА в дясно е 3.81 ± 0.46 мм., респективно 3.88 ± 0.47 мм. в ляво (8). Само когато е известен точният диаметър на ВА, е възможно диагностицирането на хипоплазия или проксимална и дистална обструкция на ВА (26).

В литературата не съществува единно мнение по отношение на дефиницията за хипоплазия на ВА. Някои автори дефинират хипопластична ВА, когато дуплекс сонографски тя е по-малка от 2 мм., а други когато тя е по-малка от 3 мм. в диаметър (6,18,29). В 1,9% до 6% от случаите се открива хипоплазия на ВА, като тя е по-честа за дясната ВА (6,18,29). В клиничната практика се приема, че ВА е хипопластична когато е с диаметър по-малък от 3 мм. и едновременно с това нейната систолична и диастолична скорост са снижени, а индексите на резистентност са повишени (10). Допълнителен критерий за хипоплазия на ВА е компенсаторно по-широката контралатерална ВА (> 5 мм.).

СОНОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ И ВЪЗМОЖНИ ГРЕШКИ ПРИ ИНСОНИРАНЕТО НА ВА

Вертебралните артерии имат неблагоприятно анатомично положение, което създава известни технически затруднения при тяхното сонографско изследване (5,30). Те са разположени на по-голяма дълбочина в сравнение с каротидните артерии и поради тяхното прекъсване в *pars transversaria* (вертебрален костен канал) често е затруднена оценката на протичането им (8,15).

Подобно на ВСА, спектралната вълна на ВА показва незначителна пулсативност. Акустично ВА се характеризира с мек нискочестотен сигнал, който при нормална находка определено я отличава от спектралния сигнал на ПА и окципиталната артерия. Доплер сонографското ѝ идентифициране е значително затруднено при хипоплазия или при дистални обтурационни процеси (24).

● **Инсонирание на V1 сегмент и възможни грешки** (2,6,24): Изследва се в надключичната ямка зад латералното краче на *m. sternocleidomastoideus* на 2 см. над ключицата, като трансюсера е разположен медуокаудално. Позицията на сондата, посоката на кръвния ток, скоростната крива, както и спектралния анализ определят Доплер сонографската характеристика на ВА в този сегмент. ВА е със значително по-ниска систолична амплитуда в сравнение с амплитудата на вътрешната сънна артерия (ВСА), с висока и добре изразена диастолична вълна, без наличие на диастолично плато и с добре изразен спектрален прозорец. Идентифицира се чрез репетитивна компресия в областта на *pars atlantis* (23). Компресията се осъществява на възможно най-малък участък, между мастоидния израстък и напречния израстък на Atlas. Ефектът е изразен ондулиращ сигнал във V1 сегмент, синхронен с компресията във V3. Сигналят е добре изразен при слаби хора, но при пациенти с изразена вратна мускулатура или дълбоко лежаща ВА може да бъде слабо изразен.

От анатомична гледна точка началният сегмент на дясната вертебрална артерия е по-лесен за дуплекс сонографска идентификация в сравнение с левия V1 сегмент (4,17,20). Излизането на лявата ВА от ПА е значително по-проксимално, респективно по-дълбоко в срав-

нение с излизането ѝ от гясно.

Най-честите възможни грешки при Доплер сонографското изследване на ВА във V1 сегмент са неточното оценяване на ВА като обща сънна артерия (ОСА), долна тиреоидна артерия или подключична артерия (проксимален сегмент).

При инсонирание на общата сънна артерия трансдюсерът е насочен венстромедиално и каудално (за V1 е насочен повече дорзомедиално и каудално). ВА се намира латерално от ОСА. При възрастни хора разстоянието между двете артерии се увеличава, което облекчава изследването. ВА е с по-ниска систолична и диастолична скорост в сравнение с ОСА. За разлика от ВА, общата сънна артерия се проследява Доплер сонографски добре в краниална посока. ВА може да се проследи краниално само частично. Компресията във V3 сегмент предизвиква ондулиращ сигнал във V1 сегмент, но макар и рядко би могло да се компресира а. occipitalis (клон на а. carotis externa) и да се получи незначителен ондулиращ сигнал и в ОСА.

При Доплер сонографско изследване долната тиреоидна артерия се идентифицира почти със същото направление на сондата, както и началния сегмент на ВА. Тя излиза от truncus thyroecervicalis (намира се латерално от ВА) и като се насочва в каудална посока протича медиално от ВА. Скоростната ѝ крива прилича на скоростната кривата на ВА, но е с по-слаб пулсатилитет. За разлика от ВА, при притискане на щитовидната жлеза, кръвния ток в долната тиреоидна артерия силно намалява. Тя не реагира при компресия в областта на pars atlantis. При пациенти с увеличена щитовидна жлеза, кръвния ток в тиреоидната артерия се увеличава значително и сигналът ѝ може да "скрие" сигнала, получен от ВА. V1 сегмент.

При идентифицирането на V1 сегмент често се появява смесен сигнал, идващ от ВА и от проксималния сегмент на ПА. Съществуват няколко опорни пункта за тяхното разграничаване. ПА има типична Доплерова крива и спектрален анализ като всички артерии, кръвоснабдяващи мускулите на крайниците: стръмно систолично нарастване, бързо спадане на систоличната вълна до нулевата линия с последваща ранно диастолична инцизура и обръщане на скоростната крива под нулевата линия. Не реагира при компресия в дисталния сегмент на ВА. При компресия на хомолатералната брахиална артерия в ПА се регистрира добре изразен ондулиращ сигнал, синхронен с компресията. При идентифицирането на ВА тя трябва да се проследи в краниална посока до навлизането ѝ във вертебралния канал. В някои случаи на проксимално или каудално излизане на ВА, тя може да бъде маскирана от ПА и дуплекс сонографското ѝ идентифициране е значително затруднено или невъзможно.

При трансдюсер позициониран латерално от V1 сегмент би могло да се идентифицират и други цервикални клонове на truncus thyreo- и costocervicalis, което има значение предимно при обтурация на ВА. Truncus thyroecervicalis кръвоснабдява мускули и паренхимен орган (щитовидна жлеза) и има типичен спектър с по-ниска диастолична компонента в сравнение с ВА. Компресията на щитовидната жлеза, както и компресията в pars atlantis дават възможност за различаване на двата кръвоносни съда.

● **Инсонирание на V2 сегмент и възможни грешки (6):** Pars transversaria е достъпна единствено за дуплекс сонографско изследване. Трансдюсерът се разполага в средния шиен регион-парамедиално, перпендикулярно, в предно-задна посока (антеро-постериорна плоскост). В резултат на акустичните сенки, образувани от напреч-

ните израстъци на C6 до C2 прешлени, този сегмент е най-лесен за дуплекс сонографско идентифициране. В този сегмент ВА протича в права посока, като венстроматерално от нея обикновено протича вертебралната вена. Обикновено изследваният е разположен зад главата на пациента (7).

Инсониранието на ВА е възможно както чрез B-mode, така и чрез цветно-кодирана дуплекс сонография. ВА е оцветена обикновено в червен цвят, а паралелно до нея протича в синьо оцветената вена. При наклоняване или изкривяване на цветния прозорец през който се инсонира ВА, лесно се получава автоматична смяна на цвета от червен ВА може да се оцвети в син цвят. По тази причина и за правилното определяне посоката на протичане на ВА, цветното кодиране на ултратералната каротидна артерия служи за ориентир. Сравняването на цветното кодиране на ВА с кодирането на ултратералната каротидна артерия е от решаващо значение за определяне посоката на кръвния поток във ВА (9). Ортогографно протичащата ВА е кодирана в същия цвят, както и хомолатерално протичащата ОСА.

Допълнителна информация за дълбочината на която е разположена ВА, както и за посоката ѝ на протичане се получава при инсониранието ѝ в трансверзален план. При ортогографно протичане ВА и сънната артерия са кодирани в един и същи цвят (червен), а югуларната вена е кодирана в син цвят. В случаи на subclavian steal феномен, ретрографно протичащата ВА, би могла бързо да бъде идентифицирана, чрез цветно-кодирана дуплекс сонография. В този случай цветното кодиране на ВА контрастира с цвета на каротидната артерия. В случай, че съществуват подозрения за ретрографно протичаща ВА е от важно значение, тя да бъде изследвана изцяло по нейното протежение в лонгитудинален план, за да бъдат изключени патологични извивки, водещи до обръщане на кръвния ток.

За пълнота на дуплекс сонографското изследване освен в предно-задно направление, V2 сегмент на ВА е необходимо да бъде изследван и в страничен план. За улесняване на изследването е необходимо главата на болния да бъде обръщана на противоположната страна.

● **Инсонирание на V3 сегмент и възможни грешки (2,6,24):** Инсонира се под мастоидния израстък зад задния ръб на m. sternocleidomastoideus. Главата на пациента е обръната на противоположната на изследването страна. При насочване на трансдюсера медио-краниално в посока между контралатералното ухо и око кръвния ток е с посока от сондата навън и скоростната крива е над нулевата линия.

При преместване на трансдюсера в хоризонтална плоскост или в медио-каудална посока, дори леко дорзално, кръвният ток е в посока към трансдюсера, а скоростната крива е под нулевата линия (критерии за идентификация).

Често с помощта на цветно-кодирана дуплекс сонография е възможно едновременно идентифициране на двете части на бримката на ВА в тази област (atlas loop).

При инсониранието в този сегмент ВСА и окципиталната артерия могат погрешно да бъдат интерпретирани като ВА.

При незначително преместване на трансдюсера във венстрална посока, медиално разположена ВСА може да бъде приета за ВА. Двете артерии се различават по Доплер сонографска характеристика, като ВСА може да се проследи и каудално. Регистрирането на едно и също място на кръвен ток насочен към и кръвен ток насо-

чен навън от сондата е допълнителен критерий за идентифицирането на ВА и за нейното диференциране от ВСА.

Окципиталната артерия има различна Доплер сонографска характеристика в сравнение с ВА. Тази артерия има липсваща или слабо изразена диастолична вълна, типично за артерия кръвоснабдяваща мускули. Разположена е подкожно и лесно се притиска с трансдюсера или с пръст на широка основа. Резултатът е намаляване или изчезване на кръвния ток. Окципиталната артерия участва във формирането на анастомоза и изпълнява важна колатерална функция.

● **Инсонирание на V4 сегмент и БА и възможни грешки** (6,24): Доплер сонографското изследване се осъществява чрез субоципитален (транснаухален) достъп (през Fogamen магнит) при седнали пациенти с отпусната и наведена напред глава. Трансдюсерът се насочва леко латерално от сагиталната равнина към вейджите на пациента, наляво или надясно от нея до получаване на оптимален сигнал от ВА. Изследването може да се проведе и при легнали странично пациенти, при стабилизиране на главата с опора. За БА трансдюсерът е насочен по посока на вейджите на изследвания в сагитална равнина.

Дуплекс сонографски ВА и БА се изследват чрез транснаухален достъп (3), посредством 2-2.25 MHz секторни трансдюсери или посредством последна генерация от 3.5 MHz Phased array трансдюсери. В 98%-99% от случаите, ВА и БА могат надеждно да бъдат изследвани (13). Пациентът е седнал или легнал в странично положение с леко наведена напред глава. Сондата се поставя субоципитално по средна линия. Като ориентир в V-mode се използва хипоехогенната овална структура на Fogamen магнит (21,27). След превключването в режим на цветно-кодирана дуплекс сонография, двете вертебрални артерии се идентифицират странично от Fogamen магнит. БА и двете ВА са кодирани по правило в син цвят, обозначаващо кръвен ток с посока навън от сондата. При оптимално инсонирание, конфигурацията от трите съда се визуализира като буквата Y. Интракраниалния сегмент на ВА и на БА може да се инсонира по-лесно посредством транскраниална дуплекс сонография, отколкото с конвенционална транскраниална Доплерова сонография.

Дълбочината на инсонирание на устието на БА е дискутирана често в литературата (16,25). ВА се инсонира на дълбочина 55-80 мм, като преди 65-70 мм. често се установява бидирекционален Доплеров сигнал (кръвен ток от хомолатералната задно-голна малкомозъчна артерия или от естествена извивка на ВА) (1). Най-често дълбочината на която двете ВА се свързват в БА е около 70-80 мм. Обикновено се изследват най-дисталните сегменти на ВА.

БА се инсонира между 85 и 120 мм, като с такъв достъп и дълбочина може да се идентифицира само БА (1). В легнало положение и с по-силен натиск върху трансдюсера, артериите могат да се инсонират и на по-ниска дълбочина (с около 10 мм. по-ниска).

БА е често извита и нагъната, което затруднява значително идентифицирането ѝ. В тези случаи трансдюсерът трябва да се позиционира спрямо анатомичната особеност на артерията. При дуплекс сонографско изследване на дисталния сегмент на БА (top of the basilar artery) поради голямата дълбочина на инсонирание (? 100 мм.), изследването е технически лимитирано. В такива случаи дисталната част на БА се инсонира по-добре чрез трансемпорален достъп. Лимитиращ фактор тук може да се яви затварянето на темпоралния прозорец. Из-

вестно е, че с напредване на възрастта и особено при по-възрастните жени, темпоралният прозорец се затваря (12,19,28). В тези случаи се препоръчва употребата на ехо-контрастни вещества, които усилват за известно време ултразвуковия сигнал и правят възможен трансемпоралния достъп и при възрастни пациенти (11,14,22).

● **Хипоплазия на ВА и възможни грешки.** При хипоплазия ВА е с намаляване на кръвен ток, увеличено съдово съпротивление и компенсаторно увеличен диаметър на контралатералната ВА. Хипопластичната ВА създава диференциално-диагностични трудности при различаването ѝ от проксимална оклузия на ВА. В тези случаи инсониранието на цервикално развита колатерална мрежа прави съществуването на проксимална оклузия много по-вероятно (23). Цялостното инсонирание на екстракраниалния ход на ВА спомага също за поставяне на диагнозата.

Много трудно е различаването на хипопластична ВА от дистална стеноза на ВА, защото и в двата случая диастоличната компонента е снижена. Дуплекс сонографското сравнение на диаметъра на ВА от двете и страни може да бъде решаващо за диагнозата (6).

Диагностични трудности съществуват и в случаите на хипопластична ВА, прогължаваща интракраниално в долно-задна малкомозъчна артерия, без съединяване с противоположната ВА (10). В такива случаи спектралната вълна има типични белези на дистална обструкция (повишен пулсативен индекс и редуцирана диастолична скорост). Диастоличната вълна се явява решаващ диагностичен критерий. При хипоплазия тя е силно редуцирана, докато при дистална оклузия тя липсва (6).

В заключение трябва да се отбележи, че цялостната преценка на хемодинамичните параметри на ВА, двустранното сравняване на артерията, както и оценката на диаметъра на ВА са от решаващо значение за избягване на ултрасонографски диагностични грешки. Твърде важна е и цялостната хемодинамична оценка на всички инсонирани екстра- и интракраниални артерии (6).

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В, Шомеков П. Критерии за идентификация на базалните мозъчни артерии в кн. Ултразвукова диагностика на съдовете на мозъка и крайниците под ред. на Шомеков П. София, Люгер прес, 1998; 28-33.
2. Шомеков П. Доплерова сонография на екстракраниалните и периферни артерии и вени. МИ "Люгер прес", София, 1998.
3. Aaslid R. Transcranial Doppler examination techniques. In: Transcranial Doppler Sonography. Aaslid R, Wien, Springer 1986, 39-59.
4. Ackerstaff RGA, Eikelboom BC, Moll FL. Investigation of the vertebral artery in cerebral atherosclerosis. Eur J Vasc Surg 1991; 5:229-235.
5. Ackerstaff RGA, Grosveld WHJM, Eikelboom BC, et al. Ultrasonic duplex scanning of the prevertebral segment of the vertebral artery in patients with cerebral atherosclerosis. Eur J Vasc Surg 1988; 2:387-393.
6. Bartels E. Color-coded duplex ultrasonography of the cerebral vessels. Atlas and manual. Stuttgart; New York: Schattauer, 1999.
7. Bartels E. Farbkodierte Dopplersonographie der Vertebralarterien. Vergleich mit der konventionellen Duplexsonographie. Ultraschall in Med 1992; 13:59-66.
8. Bartels E. Duplexsonographie der Vertebralarterien, 1. Teil. Praktische Durchführung, Möglichkeiten und Grenzen der Methode, 2. Teil. Klinische Anwendungen. Ultraschall in Med 1991; 12:54-69.
9. Bartels E, Fluegel KA. Advantages of color Doppler imaging for the evaluation of vertebral arteries. J Neuroimaging 1993; 3:229-233.
10. Bartels E. Vertebral sonography. In: Neurosonology. Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR (eds). St. Louis: Mosby 1995; 83-100.
11. Baumgartner RW, Arnold M, Gonner F, Staikov IN, Herrmann C, Rivoir A, Muri RM. Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in ischemic cerebrovascular disease. Stroke 1997; 28:2473-2478.
12. Baumgartner RW, Baumgartner I, Mattle HP, et al. Transcranial color-coded duplex sonography in the evaluation of collateral flow through the circle of Willis. AJNR Am J Neuroradiology 1997; 18:127-133.
13. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G, et al. Die transkraniale farbkodierte Duplexsonographie beim Erwachsenen. Schweiz Med Wochenschr 1993; 123: 2102-2109.
14. Becker G, Lindner A, Bogdahn U. Imaging of the vertebro-basilar system by transcranial color-coded real-time sonography J Ultrasound Med 1993; 12:395-401.
15. Bluth EI, Merritt CRB, Sullivan MA, et al. Usefulness of duplex ultrasound in evaluating vertebral arteries. J Ultrasound Med 1989a; 8:229-235.
16. Buedingen HJ, Staudacher T. Die Identifizierung der Arteria basilaris mit der transkranialen Doppler-Sonographie. Ultraschall in Med 1987; 8:95-101.

17. Davis PC, Nilsen B, Braun IF et al. A prospective comparison of duplex sonography vs angiography of the vertebral arteries. AJNR 1986; 7:1059-1064.
18. Delcker A, Diener HC. Die verschiedene Ultraschallmethoden zur Untersuchung der Arteria vertebralis-eine vergleichende Wertung. Ultraschall in Med 1992; 13:213-220.
19. Grolimud P, Seiler RW. Age dependence of the flow velocity in the basal cerebral arteries: a transcranial Doppler ultrasound study. Ultrasound Med Biol 1988; 14:191-198.
20. Jack JG, Hoeneveld H, van der Windt JM et al. A six year evaluation of duplex scanning of the vertebral artery: a noninvasive technique compared with contrast angiography. J Vasc Tech 1989; 1:26-30.
21. Kaps M, Seidel G, Bauer T et al. Imaging of the intracranial vertebrobasilar system using color-coded ultrasound. Stroke 1992; 23:1577-1582.
22. Otis S, Ruch M, Boyajian R. Contrast-enhanced transcranial imaging. Results of an American phase-two study. Stroke 1995; 26:203-209.
23. v Reutern GM, Budingen HJ: Ultraschalldiagnostik der hirnvorsorgenden Arterien. Stuttgart: Thieme 1993.
24. v Reutern GM, Budingen HJ: Ultraschalldiagnostik der hirnvorsorgenden Arterien. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1989.
25. Ringelstein EB, Kahlschauer B, Niggemeyer E, et al. Transcranial Doppler sonography: Anatomical landmarks and normal velocity values. Ultrasound Med Biol 1990; 16:745-761.
26. Schreiner R, Bartels E, Nadjafi U et al. Quantification of obstructions in distal vertebral arteries or basilar artery with extracranial duplex color-flow imaging. In: New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology. Klingelhofer J,

- Bartels E, Ringelstein EB (eds). Amsterdam: Elsevier 1997; 73-78.
27. Schoening M, Walter J. Evaluation of the vertebrobasilar posterior system by transcranial color duplex sonography in adults. Stroke 1992; 23:1280-1286.
28. Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitation of transcranial color-coded sonography in stroke patients. Stroke 1995; 26:2061-2066.
29. Touboul PJ, Bousser MG, Laplane D et al. Duplex scanning of normal vertebral arteries. Stroke 1986; 17:921-923.
30. Visona A, Lusiani L, Castellani V, et al. The echo-Doppler (duplex) system for the detection of vertebral artery occlusive disease: Comparison with angiography. J Ultrasound Med 1986; 5:247-250.

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

МОНИТОРИНГ НА РАННИ И КЪСНИ НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ В КАРДИОХИРУРГИЯТА

П. Атанасова

Клиника по неврология, Медицински Университет – Пловдив

SUMMARY

MONITORING OF EARLY AND DELAYED NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

P. Atanassova

Neurological complications after cardiac surgery remain a relatively „common” problem despite improvements in anesthetic and surgical techniques as well as in perioperative monitoring and management. They are associated with significantly increased morbidity and mortality. The overall prevalence of neurological complications after cardiac surgery is nearly 16% and suggests the need of systematic preoperative evaluation of patients for identifying those with high risk and individualization of the surgical strategy. Postoperative cognitive deficit occurs in up to 80% of patients after cardiac surgery. Stroke remains a devastating complication after cardiac surgical procedures with an incidence between 0,8 % and 16,8 %. Identification of predictors of cognitive impairment and of stroke is important for understanding their pathogenesis and for developing preventive strategies. Careful perioperative neurological and neuropsychological monitoring should be mandatory for preventing and adequately treating neurological complications after cardiac surgery.

Key words: monitoring, cardiac surgery, neurological complications.

РЕЗЮМЕ

Неврологичните усложнения в кардиохирургията остават сравнително „обичаен” проблем въпреки подобренията в анестетичните и хирургични техники, както и в периоперативния мониторинг и лечение. Те са свързани със значителна болестност и смъртност. Цялостната болестност от неврологични усложнения след кардиохирургична операция е близо 16% и налага необходимостта от системна периоперативна оценка на пациентите за идентифициране на тези с висок риск и индивидуализиране на хирургичната стратегия. Постоперативният когнитивен дефицит възниква при повече от 80% от паци-

ентите в кардиохирургията. Инсултът остава разочароващото усложнение след кардиохирургични процедури със заболяемост от 0,8 % до 16,8 %. Идентифицирането на предвестниците за когнитивни нарушения и инсулт е важно за разбиране на патогенезата им и за развитието на превантивни стратегии. Внимателният периоперативен неврологичен и невропсихологичен мониторинг би трябвало да станат задължителни за предпазване и адекватно лечение на неврологичните усложнения след кардиохирургична операция.

Ключови думи: мониторинг, кардиохирургия, неврологични усложнения.

Неврологичните усложнения в кардиохирургията са изключително разнообразни. За обичайни се считат невропсихологичните, психиатричните и поведенческите отклонения, а за „по-редки” - острите мозъчносъдови инциденти и фаталните съдови събития. Краткосрочната невропсихологична дисфункция (до втората следоперативна седмица) може да възникне при 19 % до 80 % от пациентите, преживяли сърдечно-съдова операция (11, 38), а дългосрочен когнитивен дефицит (през първия месец след операцията) се отчита в 37 % (20). Индивидуалната и социалната цена на тази почти неизбежна дисфункция е разочароваща. Пациентите, които имат предоперативен когнитивен дефицит е по-вероятно той да се задълбочи към 6 ден до 6 месеца, в сравнение с пациентите без дефицит (24). Напредналата възраст и по-ниският преморбиден интелект са значими предвестници за невропсихологични отклонения. Заболеваемостта от инсулт при кардиохирургични интервенции варира в различните проучвания от 0,8 % до 16,8 % (12, 16, 38), а смъртността от инсулт – до 21% сред престоялите средно 25 дни в болница (35).

Независимо от тези данни, неврологичният мониторинг на пациентите все още стои на по-заден план при постигане на кардиналната цел в кардиохирургията.

Преценката, кои пациенти са с нисък или висок риск за неврологично усложнение, остава „второстепенна“ и трудна задача. При персонално селектиране на пациентите, ежедневното разрешаване на тази задача би трябвало да се основава на редица значими научни доказателства.

ЦЕЛ. Информационен анализ на заболяемостта от преходни или перманентни неврологични усложнения при пациенти, преживяли кардиохирургична интервенция и на рисковите фактори с тяхната генеза, мониторинг и значимост (в прогностични модели) за изходния неврологичен дефицит.

В контекста на редицата проблеми, свързани с болния в кардиохирургия, неврологичното изследване трудно се възражда и дори се конфронтира с пред- и постоперативното състояние на пациента. Често пациентите предоперативно са тежко функционално обременени и ограничени във възможността да съдействат за обстоен неврологичен преглед. Забавеното постоперативно възстановяване също изисква време и интензивни грижи в реанимация и препятства пълното неврологично изследване на пациента. След безпроблемно възстановяване от кардиохирургична намеса, болките и изтощението също редуцират изпълнението на неврологичните проби и тестовете. Много от пациентите развиват депресия, която налага приемане на медикаменти, които повлияват настроението, степента на внимание и препятстват неврологичното изследване (44).

Неврологичният преглед трябва да се провежда както предоперативно, така и до 3-4 ден след интервенция. Препоръчва се да включва 7 пункта: психичен статус, изследване на черепномозъчни нерви, сухожилни и надкостни рефлекс (включително орални автоматизми), двигателност, сетивност, церебеларни функции, поза и походка (15). На практика след операция изследването с Glasgow Coma Score дава добра информация, за степента на нарушено съзнание, мускулната сила и състоянието на сухожилните и надкостни рефлекс. Освен тази популярна скала са известни и други, по-прецизни скали – NIH Scale, European Stroke Scale, Barthel Index. Те представяват стандартизирани методи за отчитане на резултати и позволяват редица съпоставки. Скалата EuroSCORE класифицира пациентите на ниско, средно и високо рискови за неврологично усложнение (18). Изследването за зрителен дефицит е задължително. Shaw и съавт. (39) установяват невроофтальмологичен дефект при 25% от пациентите след кардиопулмонален байпас. Зрителните нарушения повлияват негативно провеждането на невропсихологични тестове и отчитането на когнитивния дефицит.

Напредъкът на оперативните техники в кардиохирургията през последните години, особено off-pump coronary artery bypass (OPCAB), значително ограничи неврологичните усложнения. Все повече са пациентите с успешно проведена OPCAB хирургична намеса, но с това относителния дял на пациентите в късна възраст също нараства, а те са носители на още много други соматични заболявания (49).

Изследователите идентифицират редица предоперативни и интраоперативни фактори за мозъчна увреда при пациенти, подложени на кардиохирургична интервенция. Възрастта, предшестващото сърдечно и мозъчно-съдово заболяване, захарният диабет се считат за възможни предоперативни рискови фактори за неврологични усложнения. Към интраоперативните рискови фактори се отнасят продължителността на байпаса, периоперативната хипотония, дифузната мозъчна хипо-

перфузия, локалната дисрегулация, причинена от множество емболи с различен характер, сниженото мозъчно перфузионно налягане, понижената температура, стойностите на рН и т.н. (1, 14, 22, 23, 35, 38). Изложени се редица хипотези за връзката на неврологичните усложнения с качеството и размера на мозъчните емболи: макроемболи с размер над 200 μm в диаметър и микроемболи – с диаметър под 40 μm в диаметър (21, 30). Проучванията с доплерова сонография намират положителна връзка между броя на микроемболите и отклоненията в постоперативния невропсихологичен изход (4, 8). Когнитивните нарушения се свързват с възможните въздушни емболизации от кръга на байпаса. Успешната артериална филтрация значимо редуцира микроемболите и невропсихологичните отклонения (32).

Невроповеденческите нарушения (невропсихологичен и невропсихиатричен дефицит) са често и добре известни усложнения в кардиохирургията. Все повече данни сочат, че историята за предшестващо заболяване на централната нервна система, хроничната алкохолна интоксикация (35), напредналата възраст, по-тежката атеросклероза, и продължителността на операцията, са фактори, които причиняват значим постоперативен когнитивен спад (27). Той се свързва основно с дисфункция на темпоралния дял на мозъка, причинена от преходна хипоксия от микроемболизация или намалена оксигенация на мозъка (3, 29, 31).

Невропсихологичното изследване трябва да идентифицира и квалифицира когнитивните увреждания при пациентите, подлежащи или претърпели кардиохирургична намеса. То консумира доста време и трябва да се провежда от добре трениран изследовател един ден преди интервенцията, и на 3 - 5 ден (45), на 7 ден (43), на 6 седмица (13), на 3 и 12 месец след операцията (47). В зависимост от дизайна на различните проучвания, подбора на невропсихологичните тестове, времето и мястото на изследване и личните качества на изследователя, са докладвани различни когнитивни нарушения (44). Избраната невропсихологична батерия трябва да изтегля максимална информация при минимална умора за пациента. Използваните тестове трябва да бъдат кратки, без изисквания за обременяващо заучаване. Изследването трябва да се провежда на едно и също място преди и след операцията, от един и същ изследовател.

За предиктори на невропсихологична дисфункция Suksompong S и съавт. (45) определят променливите: напреднала възраст, предшестваща артериална хипертония, хиперхолестеролемия и бъбречна недостатъчност. Преди операцията и 6 месеца след операцията гвама независими невропсихолози изследват пациентите, и намират с мултивариантен анализ, че женския пол, изходната употреба на бета-блокери и парциалното налягане на кислорода при постъпването в реанимация, са значими рискови фактори за увреждане на когнитивните функции (10). Историята за артериална хипертония се явява предиктор за тежък когнитивен спад, а по-високото ниво на образование - протектор.

В края на първия месец след сърдечна операция при 319 пациенти Smith MH и съавт. (2000 год.) отчитат заболяемост от невропсихологичен дефицит в 21,6%. По-тежък е при по-възрастните пациенти (41).

Мозъчният инсулт е едно от най-разочароващите следоперативни усложнения в кардиохирургията. Заболяемостта от инсулт варира както при различните пациенти, така и между отделните приложени оперативни техники. Множество проучвания идентифицират независими рискови фактори за постоперативен ин-

султ. Комплексното отчитане на тези фактори е изключително важно за разработване на превантивни стратегии.

Масовно проучване, проведено при 16 184 пациента, установява 10 независими предиктори на мозъчен инсулт: история за мозъчносъдова болест, периферна съдова болест, захарен диабет, артериална хипертония, предшестваща сърдечна интервенция, кардиопулмонален байпас, продължил повече от 2 часа, необходимост от интраоперативна хемофилтрация, високи трансфузионни изисквания, предоперативна инфекция, операция по спешност. Анамнезата за преживяна транзитрна исхемична атака (ТИА), на пролонгиран риверзибилен неврологичен дефицит или на инсулт, са най-значимите прогностични фактори за нов инсулт. Самата диагноза мозъчно-съдова болест води в 16,8 % до постоперативна заболяемост от инсулт. Налага се провеждането на предоперативен скрининг с дуплекс на кортидните артерии и трансезофагеална ехокардиография за идентифициране на атеросклеротични лезии, които биха повлияли интраоперативното поведение. С променливите: възраст, нестабилна стенокардия (ангина при покой или с кресчендо патерн), захарен диабет, история за симптомно неврологично заболяване преди САВГ, история за съдово заболяване и история за белодробно заболяване, Stroke Risk Index (SRI) определя вероятността от увреда на централната нервна система при пациентите, провеждащи кардиопулмонален байпас. Всяка от тези променливи се точкува по определена система, след което се оформя окончателния сбор. Този сбор се сравнява с визуална аналогова скала, която дава в процент риска за неврологични усложнения (28).

Инсултите, празиторните исхемични атаки, комите, енцефалопатиите, епилептичните пристъпи се отнасят към тежките неврологични усложнения след кардиохирургична интервенция (35). Постоперативният инсулт остава най-опустошителната последица. Заболеваемостта варира от 0,8% до 13,8% (16, 38).

По-нови проучвания представят важна информация за предикторите на инсулт след GABG или други кардиохирургични интервенции, но данните са предимно за малки популации пациенти или са фокусирани върху единична хирургична процедура. Широкообхватните проспективни проучвания, които могат да акцентират върху заболяемостта от инсулт и придружаващите го рискови фактори са малко (1, 42, 48). Вниманието е насочено към "минимално инвазивните техники", включително ORCAV, но (засега) получените резултати са противоречиви.

Със значителен риск за постоперативен инсулт след коронарна реваскуларизация са пациентите с: атеросклеротична асцендираща аорта, напреднала възраст, анамнеза за преживян инсулт, данни за мозъчносъдова и периферносъдова (вкл. каротидна) болест, хронична бъбречна недостатъчност, анамнеза за скорошно тютюнопушене, и захарен диабет (17). Доказана значимост имат още нестабилната ангина пекторис, историята за белодробно заболяване (28), периоперативният миокарден инфаркт, влошената лявокамерна функция (23).

В едно петгодишно следоперативно проследяване на 3 282 пациенти (34) мозъчносъдови усложнения са възникнали в 3,3 %. От тях 1,8 % са ранни, 1 % - са късни, а в 0,4 % - с неизвестно начало. Средният интервал между кардиохирургичната намеса и началото на неврологичните усложнения е 4±3,3 дни (обхват от 1 до 16 дни). С перманентни симптоми са 70,1 % от пациентите, а с преходна неврологична симптоматика - 29,9 %. От ран-

ните усложнения 78,3 % са с инвалидиращ инсулт, а 21,7 % - с преходни неврологични симптоми. От късно появили се усложнения 48,5 % са с инвалидиращ инсулт, а 51,5 % - преходни неврологични симптоми. В групата пациенти с неизвестно начало на неврологичната симптоматика 85,7 % развиват инвалидиращ инсулт, а 14,3 % - преходни неврологични симптоми. В 79,4 % от пациентите с мозъчни усложнения осъществена компютърна томография на главов мозък намира абнормни находки: хемисферни лезии в 84 %, церебеларни в 14 %, и лакунарни в 26 %. Само в 11 случая компютърната томография на главовия мозък не установява лезия. Интрацеребрална хеморагия е получил един пациент и още един - хеморагичен инфаркт. Цялостната смъртност (за петгодишния период на наблюдение) е 5,2 % за пациентите без мозъчни усложнения и 29 % - за тези с мозъчни компликации. Смъртността е значимо по-висока при пациентите с ранно начало на симптомите в сравнение с тези с по-късно начало (35 % срещу 18,2 %).

Заболеваемостта от мозъчно-съдови усложнения след операции на асцендиращата аорта и на дъгата на аортата е 25 %. Структурирани са прогностични модели за ранно и по-късно неврологично усложнение след кардиохирургична операция. Променливите в модел за ранно усложнение са: всеки възрастен пациент с предоперативна артериална хипертония, на който се провежда операция на аортата в условия на продължителен кардиопулмонален байпас, с интраоперативна хипотония, постоперативна аритмия или суправентрикуларна тахикардия в периода на излизане от операцията. С висок риск за забавено във времето мозъчно усложнение, е прогностичният модел за жена със захарен диабет, при която се провежда комбинирана кардиохирургична процедура, налагаща продължителна вентилация и с постоперативна суправентрикуларна тахикардия.

В проучването на Puskas J и съвм. (33) заболяемостта от инсулт е 2,2 % за 10 860 оперирани болни. За независими предиктори на инсулт са отчетени: късна възраст на пациента, предшестваща ТИА и наличие на каротидни шумове при аускултация.

Напредналата възраст се свързва със заболяването атеросклероза и респективно - с повишен риск за емболизация (9). Пациентите, получили мозъчно усложнение са средно с 5 години по-възрастни от пациентите без усложнение (34).

Всички проучвания на заболяемостта и смъртността от постоперативен инсулт, задължително идентифицират и периоперативните рискови фактори.

Анамнезата за преживян инсулт или мозъчно-съдова болест е силен предиктор на нов инсулт (12, 28, 35). Новият инсулт е обикновено в група съдова територия (в сравнение с първия инцидент) (36). Заболеваемостта от постоперативен инсулт е 7 % до 13 % за пациенти, които са преживяли в миналото исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение (40).

Пациентите с история за артериална хипертония и тези със систолно артериално налягане над 120 mm Hg са с повишен риск за постоперативен инсулт (7). Внимателното лечение на артериалното налягане при пациентите с тежка хипертония е наложително, поради риска от инсулт по време на агресивното му снижаване при кардиохирургичната интервенция (5).

Употребата на бронходилататори до две седмици преди интервенцията също е предвестник на инсулт. Тези медикаменти сочат значимо белодробно страдание, по-високи стойности на хемоглобина, хемоконцентрация, нарушени хемореологични свойства на кръвта,

ексцесивна задръжка на въглероден двуокис, промени в мозъчната вазореактивност – значими предиктори на мозъчен инсулт (28).

Захарният диабет и периферната съдова болест са независими предиктори за мозъчен инсулт. Те поставят пациента автоматично в категорията с повишен риск за атеросклеротична емболизация (6, 42).

Историята за предшестваща сърдечна операция също е рисков фактор за постоперативен инсулт, тъй като продължителността на кардиопулмоналния байпас е по-голяма и рискът за частична емболизация се повишава. При една предшестваща интервенция подготовката на медиастинума за нова (кардиохирургична) намеса става изключително трудна задача. При манипулиране в тези случаи емболизацията от аортата са по-чести. Пациентите са с повишен риск за тежки кръвоизливи и продължителна хипотония от разкъсване на сърцето и големите съдове по време на хирургичната дисекция.

Независим предвестник на инсулт е всяко нестабилното сърдечно състояние, което налага спешна интервенция. Спешната кардиохирургична интервенция е показана главно при нестабилна ангина пекторис и при пациенти с ендокардит плюс клапно заболяване. Пациентите с нестабилна стенокардия е по-вероятно да страдат от периферна съдова болест и тежка атеросклероза. Те имат също повишен риск от периоперативна хемодинамична нестабилност и повишена склонност към тромбоемболизация (25). Пациентите с ендокардит са с повишена склонност към частична емболизация от клапните вегетации (6). Наличието на предоперативна инфекция също е важен предвестник на инсулт.

Кардиопулмоналният байпас, който продължава повече от 2 часа е рисков фактор за инсулт. Колкото е по-голяма е неговата продължителност, толкова е по-голяма вероятността за инсулт (46).

Интраоперативната хемофилтрация е друг предвестник на инсулт. Тя се дължи на предоперативна бъбречна недостатъчност при бъбречна артериосклероза (2).

Постоперативното предсърдно мъждене е значимо свързано с инсулт при унивариантния анализ. Предсърдно мъждене изисква незабавна терапевтична интервенция за неговото овладяване и включване на антикоагулант за профилактика на емболичен инсулт (1).

При 13% от пациентите с байпас се намират перифернонервни увреди (19). Повечето са тракционни увреди на медиялния спон на брахиалния плексус, които се ликвидират за около 3 месеца. Тези лезии трябва задължително да се диференцират от възможни централни парализи (26, 37).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврологичните усложнения в кардиохирургията са два основни вида: когнитивни нарушения и мозъчни инсулти с ранно (вкл. интраоперативно) или по-късно (постоперативно) начало, с преходен или перманентен характер. На трето място по честота са тракционните перифернонервни увреди.

Значимата индивидуална и социална цена на тези усложнения налага неврологичен мониторинг. Предоперативният неврологичен преглед и регистрирането на цереброваскуларни рискови фактори при пациентите в кардиохирургия се налага не толкова от тяхната честота, колкото от значимостта на комбинацията им с други променливи: сърдечен статус на пациента, периоперативни ситуации и избрания хирургичен метод, които структурират прогностичен модел. Най-често про-

менливите в този модел са също независими предиктори за неврологично усложнение.

Краткосрочната невропсихологична дисфункция е почти неизбежна след кардиохирургична интервенция, а дългосрочната е най-често при пациенти с наличен предоперативен когнитивен дефицит, който се задълбочава при напреднала възраст и нисък преморбиден интелект.

Доказани са предоперативни, интраоперативни и постоперативни фактори за преходни (невропсихологична дисфункция, ТИА, малък инсулт) и перманентни (инвалидиращи мозъчни инсулти) остри мозъчно-съдови инциденти.

Предоперативните предиктори на инсулт са: нестабилно сърдечно състояние, налагащо спешна интервенция, анамнеза за мозъчно-съдова болест, артериална хипертония, захарен диабет, периферна съдова болест, предшестваща сърдечна интервенция, кардио-пумонален байпас, продължил повече от 24 часа, необходимост от интраоперативна хемофилтрация, предоперативна инфекция, високи трансфузионни изисквания, нестабилна стенокардия, белодробно заболяване, постоперативно предсърдно мъждене, предоперативна инфекция.

Със значим постоперативен риск за инсулт след коронарна реваскуларизация са пациентите с мозъчно-съдова болест, артериална хипертония, захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност в напреднала възраст, преживели инсулт или с атеросклеротична асцендираща аорта.

В прогнозен модел променливите за ранни неврологични усложнения са: пациент в късна възраст с предоперативна АХ, при който се провежда операция на аортата в условията на продължителен кардиопулмонален байпас и интраоперативна хипотония.

В прогнозен модел променливите за по-късно мозъчно-съдово усложнение са: жена със захарен диабет, при която се провежда комбинирана кардиохирургична процедура, с продължителна вентилация и постоперативна суправентрикуларна тахикардия.

Осъбяването на процедурата с неврологичен и невропсихологичен мониторинг при пациентите с кардиохирургичен проблем не трябва да се ограничава специалистите невролози и невропсихолози, кардиолози, анестезиолози и кардиохирурзи да се идентифицират високо рисковите пациенти за преходен или перманентен когнитивен дефицит, инвалидиращи или фатални мозъчни инсулти. Неврологичният и невропсихологичният мониторинг се налагат в полза на една успешна за пациента, неусложнена и индивидуализирана оперативна намеса, за регулиране на периоперативната медикаментозна терапия, и за превенция на неврологичните усложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Almassi, G.H., Sommers, T., Moritz, T.E., et al. Stroke in cardiac surgery patients: determinants and outcome. *Ann Thorac Surg.* 1999, 68, 391-398
2. Anderson, R.J., O'Brian, M., MaWhinney, S., et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary bypass surgery. *Kidney Int.* 1999, 55, 1057-1062
3. Baddeley, A. Working memory. *Science*, 1992, 31, 556-559
4. Barbut, D., Lo, Y.W., Gold, J.P. et al. Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay. *Ann Thorac Surg.* 1997, 63, 998-1002
5. Bentsen, N., Lausen, B., Lassen, N.A. Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetics. *Stroke*, 1975, 6, 497-502
6. Borger, M.A., Ivanov, J., Weisel, R.D., et al. Stroke during coronary bypass surgery: principal role of cerebral macroemboli. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001, 19, 627-632
7. Bucerius, J., Gummert, F., Borger, M.A. et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2003, 75, 472-478
8. Clark, R.E., Brillman, J., Davis, D.A., et al. Microemboli during coronary artery bypass grafting: genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995, 109, 249-258
9. Davis, B.R., Vogt, T., Frost, P.H., et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Systolic hypertension in the*

- elderly program cooperative research group. Stroke, 1998, 29, 1333-1340
10. Di Carlo, A., Perna, A.M., Pantoni, L., et al. Clinically relevant cognitive impairment after cardiac surgery: a 6-month follow-up study. J Neurol Sci, 1-2, 2001, 188, 85-93
 11. Fearn, S.J., Pole, R., Wesnes, K., et al. Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. J Thorac Cardiovasc Surg, 6, 2001, 121, 1150-1160
 12. Gardner, T.J., Horneffer, P.J., Manolio, T.A., et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. Ann Thorac Surg, 1985, 40, 574-581
 13. Grocott, H.P., Mackensen, G.B., Grigore, A.M., et al. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. Stroke, 2, 2002, 33, 537-541
 14. Hammon, J.W., Stump, D.A., Kon, N.D., et al. Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg, 1997, 63, 1613-1618
 15. Heier, E.J., Adams, D.C. Neurologic assessment and cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth, 10, 1996, 99-103
 16. Hogue, C.W., Murphy, S.F., Schechtmann, K.B., et al. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. Circulation, 1999, 100, 642-647
 17. John, R., Choudhri, A.F., Ting, W., et al. Role of cardiopulmonary bypass in single coronary revascularization: implications for MIDCABG. Heart Surg Forum, 1998, 1, 65-70
 18. Karabulut, H., Toraman, F., Alhan, C., et al. EuroSCORE overestimates the cardiac operative risk. Cardiovasc Surg, 4, 2003, 11, 295-298
 19. Ledereman, R.J., Breuer, A.C., Hanson, M.R., et al. Peripheral nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. Ann neuro, 12, 1982, 297-301
 20. Mahanna, E.P., Blumenthal, J.A., White, W.D., et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg, 1996, 61, 1342-1347
 21. Markus, H.S., Brown, M.M. Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. Stroke, 1993, 24, 1-5
 22. McKhann, G.M., Goldborough, M.A., Borowicz, L.M. et al. Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. Ann Thorac Surg, 1997, 63, 516-521
 23. Mickleborough, L.L., Walker, P.M., Takagi, Y., et al. Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112, 1250-1258
 24. Millar, K., Asbury, A.J., Murray, G.D. Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. Br J Anaesth, 1, 2001, 86, 63-67
 25. Moote, T., Olofsson, B.O., Stegmayr, B., et al. Ischemic stroke: impact of a recent myocardial infarction. Stroke, 1999, 30, 997-1001
 26. Morin, J.E., Long, R., Elleker, M.G., et al. Upper extremities neuropathies following median sternotomy. Ann Thorac Surg, 1982, 34, 181-185
 27. Newman, S., Smith, P., Treasure, T., et al. Acute neuropsychological consequences of coronary artery bypass surgery. BMJ, 1985, 291, 1384-1387
 28. Newman, M.F., Wolman, R., Kanchuger, M., et al. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter study of Peri-operative Ischaemia (McSPI) Research Group. Circulation, 1996, 94, 74-80
 29. Nollert, G., Mohnle, P., Tassani-Prell, P., et al. Postoperative neuropsychological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery. Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 43, 260-264
 30. Nussmeier, N.A. A review of risk factors for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. J Extra Corpor Technol, 1, 2002, 34, 4-10.
 31. Parker, Jr. F.B., Marvasti, M.A., Bove, E.L. Neurological complications following coronary artery bypass: The role of atherosclerotic emboli. Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 33, 207-209
 32. Pugsley, W., Klinger, L., Paschalis, C., et al. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. Stroke, 1994, 25, 1393-1399
 33. Puskas, J.D., Winston, A.D., Wright, C.E., et al. Stroke after coronary artery operation: Incidence, correlates, outcome, and cost. Ann Thorac Surg, 2000, 69, 1053-1056
 34. Ridderstolpe, L., Ed, D.N., Ahlgren, E., et al. Risk factor analysis of early and delayed cerebral complications after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth, 3, 2002, 16, 278-285
 35. Roach, G., Kanchuger, M., Mangano, C., et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. New Engl J Med. 1996, 335, 1857-1863
 36. Rorich, M.B., Furlan, A.J. Risk at cardiac surgery in patients with prior stroke. Neurology, 1990, 40, 835-837
 37. Roy, R.C., Stafford, M.A., Charlton, J.E. Nerve injury and musculoskeletal complaints after cardiac surgery: Influence of internal mammary artery dissection and left arm position. Anesth Analg, 67, 1988, 277-279
 38. Salazar, J.D., Wityk, R.J., Grega, M.A., et al. Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes. Ann Thorac Surg, 2001, 72, 1195-1202
 39. Shaw, P.J., Bates, D., Carlidge, N.E. Neuroophthalmological complications of coronary artery bypass graft surgery. Acta Neurol Scand, 76, 1987, 1-7
 40. Shaw, P.J., Bates, D., Carlidge, N.E.F., et al. An analysis of factors predisposing to neurological injury in patients undergoing coronary bypass operations. Q J Med, 1989, 72, 633-646
 41. Smith, M.H., Wagenknecht, L.E., Legault, C., et al. Age and other risk factors for neuropsychologic decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Cardiovasc Vasc Anesth, 4, 2000, 14, 428-432
 42. Stamou, S.C., Hill, P.C., Dangas, G., et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. Stroke, 2001, 32, 1508-1513
 43. Stroobant, N., Van Nooten, G., Belleghem, Y., et al. Short-term and long-term neurocognitive outcome in on-pump versus off-pump CABG. Eur J Cardiothorac Surg, 4, 2002, 22, 559-564
 44. Stump, D.A., Jones, T.J.J., Rorie, K.D. Neurophysiologic monitoring and outcomes in cardiovascular surgery. J Cardiovasc Vasc An, 5, 1999, 13, 600-613
 45. Sukhompong, S., Prakanratana, U., Chumpathong, S., et al. Neuropsychological alterations after coronary artery bypass graft surgery. J Med Assoc Thai, 3, 2002, 85, 910-916
 46. Tuman, K.J., McCarthy, R.J., Najafi, H., et al. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 104, 1510-1517
 47. Van Dijk, D., Jansen, E.W., Hijman, R., et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. JAMA, 11, 2002, 287, 1405-1412
 48. Wolman, R.L., Nussmeier, N.A., Aggrawal, A., et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Stroke, 1999, 30, 514-522
 49. Zykla-Menhorn, V., Clade, H. Herzchirurgen stellen Leistungszahlen 1993 vor Der Anteil alterer Patienten steigt stetig an. Dt Arztebl, 1994, 91, 23-26

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пенка Атанасова, г.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

Оригинални статии

ХОМОЦИСТЕИН

ПРИ БОЛНИ С ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ

Е. Василева¹, М. Даскалов¹, Н. Тотева¹, Р. Михайлов²

¹Клиника по неврология

²Отделение по клинична лабораторна медицина
УМБАЛ Царица Йоанна

SUMMARY

HOMOCYSTEINE IN STROKE PATIENTS

E. Vassileva, M. Daskalov, N. Toteva, R. Mihailov

The level of total homocysteine of 35 patients with ischemic stroke was evaluated.

All patients were classified in two groups: patients with stroke of large artery disease (n=20) and patients with stroke of undetermined etiology (n=15).

Arterial lesions in the first group included: internal carotid artery pathology – atherosclerotic plaques (n=6), moderate grade stenosis (n=6), high-grade stenosis (n=14), carotid occlusion (n=4), vertebral artery pathology – (stenoses, subclavian steal phenomenon) (n=5) and middle cerebral artery stenoses (n=4).

In 20 patients with 39 arterial lesions hyperhomocysteinemia (over 15 $\mu\text{mol/l}$) was found as following: in 3 of the arteries with plaques (3/6), in 2 with moderate grade stenoses (2/6), in 16 with high grade stenoses (16/23), in 2 with carotid occlusions (2/4). Progression in the atherosclerosis was observed in 2 patients with hyperhomocysteinemia.

In 4 out of 15 patients with undetermined etiology hyperhomocysteinemia was found in 4 cases. Severe hyperhomocysteinemia was not observed in any cases.

Key Words: Doppler sonography, stroke, homocysteine.

РЕЗЮМЕ

Изследвано е плазменото ниво на хомоцистеин при 35 болни с исхемичен мозъчен инсулт. Болните са групирани в две групи според етиопатогенезата на мозъчния инсулт – болни с патология на големите мажистрални мозъчни артерии (n=20) и болни с неясна етиология на мозъчния инсулт (n=15). Артериалните лезии в първата група включват: каротидна патология – нестенозиращи плаки (n=6), умерени стенози (n=6), високостепенни стенози (n=14), каротидни тромбози (n=4), вертебрална патология – (стенози, стил феномен) (n=5) и стенози на средна мозъчна артерия (n=4).

При 20 болни с 39 артериални лезии, резултатите от изследване плазменото ниво на хомоцистеин показват следното разпределение по отношение степента на стенозичния процес: повишени стойности (над 15 $\mu\text{mol/l}$) при 3 от артериите с плаки (3/6), при 2 от артериите с умерени стенози (2/6), 16 от тези с високостепенни стенози (16/23), 2 от тези с артериални тромбози (2/4). При 2 от болните, показали повишени стойности на хомоцистеин е регистрирана прогресия на атеросклеротичния процес.

От 15 болни с неясна етиология повишени стойности са установени при 4 болни, като при нито един не е установено екцесивно повишени стойности, характерни за хомозиготите за автозомно-рецесивните вродени нарушения на хомоцистеиновия метаболизъм.

Ключови думи: хомоцистеин, доплерова сонография, исхемични инсулти.

Хомоцистеинът (Хц) е тиол-съвържаща аминокиселина, образувана при метаболизма на метионина, която циркулира в плазмата в три форми – свободна форма (1%), хомоцистеин или цистеин-хомоцистеин дисулфид (20-30%) и свързана с плазмените протеини (70-80%). Трите форми общо формират тоталния плазмен Хц. Той е важен рисков фактор за атеросклероза и съдови заболявания – мозъчен инсулт, миокарден инфаркт и съдова смърт. Съществуването на пряка зависимост между хиперхомоцистеинемията (ХХц) и повишения риск от атеротромботични заболявания е доказано от всички големи проспективни проучвания (1-5).

Механизмите чрез които ХХц влияе на съдовите заболявания включват: повишено тромбозиране, нарушена тромболиза, повишена продукция на хидроген пероксид, оксидативен стрес и ендотелна дисфункция с увеличена оксидация на нископлътностни липопротеини (LDL холестерол) и промени в липопротеин(а) (Lp(a)) (6).

Настоящото проучване има за цел да изследва ниво на тоталния плазмен Хц в две групи болни: с исхемичен инсулт от неясна етиология и с исхемичен инсулт при патология на големи мозъчни артерии, с цел да се проследи значението на ХХц в патогенезата на мозъчносъдовите заболявания.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Проучването включва 35 болни, прекарвали исхемичен мозъчен инсулт, които сме класирали в две групи съобразно етиопатогенетичната класификация TOAST (7). Първата група обхваща болни с неясна етиология на мозъчния инсулт, а втората група – с исхемичен инсулт при патология на големи мозъчни артерии ($\geq 50\%$ стенози или тромбози).

Основни изключващи критерии са: наличие на кардио-емболичен източник, наличие на клинични и невроизобразяващи данни за лакунарен инсулт, хронична бъбречна недостатъчност.

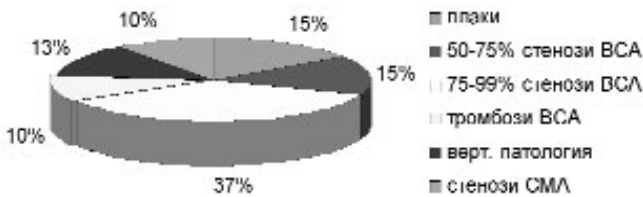
От всички болни, 7 са жени и 28 – мъже, на възраст от 24 до 74 годишна възраст, средна възраст 50 год. Проведени са необходимите параклинични, невроизобразяващи (компютърна томография, магнитнорезонансна томография, магнитнорезонансна ангиография) и инструментални изследвания (електрокардиография, ехокардиография) с цел етиопатогенетично уточняване на мозъчния инсулт. Всички болни са изследвани с постоянно-вълнова екстракраниална, цветна дуплекс доплерова и транскраниална доплерова сонография. Една година по-късно е осъществена контролно доплеросонографско изследване на тези болни, при които е установена патология на мажистрални мозъчни артерии.

Изследвано е плазменото ниво на тоталния Хц на гладно > 12 часа след нахранване, посредством методът флуоресцентно поляризационен имуноанализ (FPIA). Съгласно най-често цитираните референтни стойности, тези между 5 и 15 $\mu\text{mol/l}$ са приети за нормални (8-11). Абнормалните стойности (11-14) са класирани като

1. лека ХХц - 16-30 $\mu\text{mol/l}$
2. умерена ХХц - 31-100 $\mu\text{mol/l}$
3. тежка ХХц – над 100 $\mu\text{mol/l}$

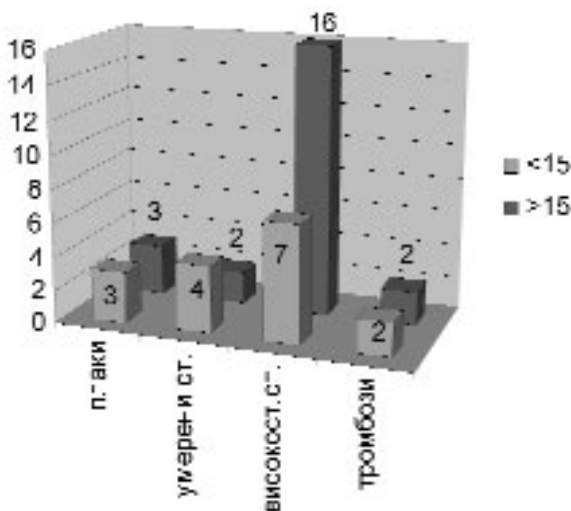
РЕЗУЛТАТИ

Първата група - с исхемичен инсулт при патология на големи мозъчни артерии, включва 14 мъже и 6 жени, от 50 до 74 годишна възраст, средна възраст – 62 год. При 12 болни е налице комбинирана артериална мозъчносъдова патология, като се установени следните артериални лезии: нестенозиращи атеросклеротични плаки на ВСА (n=6), умерени каротидни стенози – 50-75% (n=6), високостепенни каротидни стенози – 75-99% (n=14), каротидни тромбози (n=4), стенози на артерия вертебралис и вертебрален стил феномен (n=5), стенози на средна мозъчна артерия (n=4) (фиг.1).



Фиг. 1 Артериална патология в изследвания контингент

Резултатите от изследване плазменото ниво на Хц показват следното разпределение по отношение степента на стенозичния процес (фиг.2): повишени стойности (над 15 $\mu\text{mol/l}$) при 3 от артериите с плаки (3/6), при 2 от артериите с умерени стенози (2/6), 16 от тези с високостепенни стенози (16/23), 2 от тези с артериални тромбози (2/4).



Фиг.2 Плазмено ниво на Хц и степен на обструктивния процес

Контролната цветна дуплекс доплерова сонография, проведена една година по-късно при болните със стенози на магистралните мозъчни артерии установява прогресия в атеросклеротичния процес на каротидните артерии при 2 болни. Тази прогресия се изразява регистриране на нова нестенозираща, хипоехогенна плака в общата сънна артерия, каротидната бифуркация или вътрешната сънна артерия. Нивото на плазменния Хц при болните с новопоявени плаки е съответно 24,4 $\mu\text{mol/l}$ и 15,5 $\mu\text{mol/l}$.

Втората група са пациентите с исхемичен инсулт в млада възраст, при които инструменталните, параклинични и неврообразяващи методи не доведоха до изясняване на етиопатогенетичния механизъм. Тя включва 10 мъже и 5 жени, от 24 до 48 годишна възраст. Артериалният басейн е средна мозъчна артерия – при 12 болни и вертебробазиларна система – при 3 болни. При тези пациенти липсват конвенционалните рискови фактори за мозъчен инсулт. Плазменото ниво на Хц е под 15 $\mu\text{mol/l}$ при 11 болни, а повишено – при 4 болни.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване представя малка група болни (n=35), прекарвали исхемичен инсулт, класирани според етиопатогенетичната класификация TOAST в две групи. Касае се за подобрани болни, част от които са с ранна или изразена атеросклероза, довела до високостепенни стенози и тромбози, а другата част - болни в млада възраст, без рискови фактори за мозъчносъдова заболявания, с неясна генеза на исхемичния мозъчен инсулт. Пациентите са включени по такъв критерий, защото от една страна при инсулти с неясна етиология, особено в млада възраст се очаква откриване на хиперхомоцистемия, а от друга страна - повишените Хц концентрации са свързани с каротидна атеросклероза (4,15,16). Така например доказана е корелация между плазмената концентрация на Хц и степента на каротидна атеросклероза, оценена чрез сумарната дебелина на всички плаки, открити чрез дуплекс доплерова сонография (17). Друго проучване изследвало връзката между степента на каротидните стенози, както и тяхната клинична изява с плазменото ниво на Хц доказва, че той е рисков фактор за развитие на мозъчен инфаркт при болни с каротидни стенози (18). Анализирани са болни с над 50% стенози на вътрешната сънна артерия, и е установено че тези със симптоматични каротидни стенози показват значително по-високи стойности в сравнение с пациентите с асимптоматични каротидни стенози. ХХц се свързва не само със степента на атеросклеротичния процес, но и неговата преждевременна поява (11,19,20).

Максималното регистрирано плазмено ниво на хомоцистеина в двете групи е 40 $\mu\text{mol/l}$. При нито един от пациентите не се подозира наличие на хомозиготи за притее автосомно-рецесивни вродени нарушения на хомоцистеиновия метаболизъм, тъй като тези болни имат концентрации на хомоцистеина 10-50 пъти по-високи от общата популация. Прави впечатление често установяване на стойности между 9 и 14,9 $\mu\text{mol/l}$ – 40% от всички случаи, което може да се обясни със специфичния подбор на пациенти. Както е известно, увеличените над 15 $\mu\text{mol/l}$ стойности на Хц са независим рисков фактор за исхемични инсулти, а стойностите между 10 и 15 $\mu\text{mol/l}$ не са сигнификантно свързани с исхемичен инсулт, но увеличават риска от съдова смърт и комбинирани съдови заболявания (21). Съдовите увреди обикновено са резултат от кумулативно действие на много фактори, поради което граничните стойности в определен контингент също биха оказали известно влияние.

Поради малкия брой изследвани болни в групата болни с артериална патология, настоящите данни не позволяват да се направи заключение за връзка между нивото на хомоцистеина и степента на атеросклеротичния процес. Резултатите обаче от големи проучвания показват, че пациентите с две или три стенози на екстра- и транскраниални съдове имат по-високи нива на хомоцистеин, отколкото тези с 1 стеноза (22).

От интерес са данните за прогресия на атеросклеротичния процес при 2 болни с ХХц. В литературата не съществуват достатъчно данни за влиянието на хомоцистеина върху скоростта на развитие на атеросклероза. За тази цел е необходимо да се проведе наблюдение върху голям контингент от болни за по-дълъг период.

В проучването не са включили болни с кардиоемболични инсулти и лакунарни мозъчни инфаркти защото при изследване на болните с ХХц, магнитнорезонансната томография и компютърната томография представят рядко данни за лакунарни инсулти (18).

Изследването на плазменото хомоцистеиново ниво при болните с исхемичен мозъчен инсулт с неуточнена етиология показва повишени стойности над 15 $\mu\text{mol/l}$ при 4 болни и нормални стойности при 11 болни. Високи стойности – над 40 $\mu\text{mol/l}$ са открити при трима от изследваните болни. Един от тях е пациент в млада възраст - 41 год с рецидивиращи преходни нарушения на мозъчното кръвообращение във вертебробазиларната система.

Настоящото проучване има за цел да обърне внимание върху един нов, малко изследван в нашата страна рисков фактор за атеросклероза и исхемичен мозъчен инсулт – хиперхомоцистеинемията. Нейната ранна диагностика както и възможността за сравнително лесно провеждане на вторична профилактика създава по-големи възможности за ограничаване прогресията на атеросклеротичния процес и за по-успешна превенция на нови мозъчно съдови инциденти.

ЛИТЕРАТУРА

- Graham I, Daly E, Refsum H. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action project. *JAMA*, 1997; 277(22), 1775-81.
- Bots M, Launewr L, Lindemabs J. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*, 1999, 159 (1), 38-44
- Kullo U, Gau G, Tajik A. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2000, 75, 369-380.
- Robinson K, Arheart K, Refsum H. Low circulating folate and vitamin B6 concentration: risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary disease. European COMAC Group. *Circulation*, 1998, 97(5), 437-43.

- Sacco R. Newer risk factors for stroke. *Neurology*. 2001, 57, 831-834.
- Spence J, Blake C, Landry A et al. Measurement of Carotid Plaque and Effect of Vitamin Therapy for Total homocysteine. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41, 1496-1504.
- Adams H, Bendixen B, Kappelle L et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definition for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke*, 1993, 24, 35-41.
- Ueland P, Refsum H, Stabler S et al. Total homocysteine in plasma and serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993, 39, 1764-1779.
- Madonna P, de Stefano V, Coppola A et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33, 51-58.
- Sacco R, Anand K, Boden-Albala B et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a Triethnic Cohort. *Stroke*, 2004, 35, 2263-68.
- Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998, 338, 1042-1050.
- Korezyn, A. Homocysteine, Stroke and Dementia. *Stroke*. 2002, 33, 2343-7.
- Kang S, Wong P, Malinow M. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive disease. *Ann Rev Nutr*, 1992, 12, 279-98.
- Korn-Lubetzki I, Gillis S, Steiner I. Mutation in the Methyltetrahydrofolate Reductase Gene Might Be a Risk Factor for Cerebrovascular Disease in Peripartum and Under Oral Contraceptive Use. *Eur Neurol*, 2001, 45, 171-173.
- Selhub J, Jaques P, Bostom A et al. Association between plasma homocysteine concentration and external carotid artery disease. *N Engl J Med*, 1995, 332, 286-91.
- Malinow M, Nieto F, Szklo M et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in Communities 1993, 87, 1107-13.
- Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y et al. Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction. *Stroke*. 2002, 33, 1493-1499.
- Streffler S, Rosenberg N, Chetrit T et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen -1 (Leu 33 Pro) polymorphism. *Stroke*, 2001, 32, 2753-2759.
- Spence D, Malinow R, Barnett P et al. Plasma homocysteine concentration but not MTHFR genotype is associated with variation in carotid plaque area. *Stroke*, 1999, 30, 968-973.
- Eikeloom J, Hankey G Anand S et al. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large and small artery disease but not other et subtypes of ischemic stroke. *Stroke*, 2000, 31, 1069-1077.
- Yoo J, Chung C, Kang S. Relation of plasma homocysteine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke*, 1998, (12), 2478-83.
- Van den Berg, M, Van der Knaap M, Boers J. Hyperhomocysteinemia with reference to its neuroradiological aspects. *Neuroradiology*, 1995, 37(5), 403-11.

Адрес за кореспонденция

Д-р Е. Василева

Неврологична клиника

УМБАЛ "Царица Йоанна"

Ул. "Бяло море" 8

София

Оригинални статии

ИНДИРЕКТНИ УЛТРАСОНОГРАФСКИ КРИТЕРИИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КАРОТИДНИ СТЕНОЗИ

И. Стайков

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

SUMMARY

INDIRECT ULTRASOUND CRITERIA FOR ASSESSMENT OF CAROTID STENOSIS

I. Staikov

Purpose: To determine the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (ppv and npv) and accuracy of some indirect Doppler ultrasound criteria and the combination of this ultrasound criteria for identifying unilateral severe carotid stenosis. To correlate those findings with angiographic measurements obtained by the European Carotid Surgery Trial (ECST) and North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) methods.

Methods: From 84 patients with carotid stenosis and occlusions we analysed 43 patients with unilateral moderate and severe carotid stenosis. Doppler ultrasound examination, color-coded duplex sonography and digital subtraction angiography was performed in all of this patients. Using receiver operator characteristic (ROC) curves we determined

the sensitivity, specificity, npv, ppv and accuracy of six Doppler ultrasound criteria for assessment of $\geq 70\%$ carotid stenoses measured by ECST and NASCET angiographic methods. The criteria were: on the unobstructed (contralateral) side- increased peak velocity in the anterior cerebral artery and on the obstructed (ipsilateral) side- reversed flow in the anterior cerebral artery, reversed flow in the ophthalmic artery, increased flow velocity in the posterior cerebral artery, decreased flow velocity in the common carotid artery (praestenotic region) and decreased flow velocity in the in the internal carotid artery (poststenotic region).

Results: Five patients with thick bones preventing transtemporal insonation were excluded. The single criteria with high sensitivity and accuracy for assessing carotid stenoses of 70% or greater by using ECST and NASCET methods were increased peak velocity in the anterior cerebral artery on the unobstructed side (sensitivity 59%-60%, accuracy 53%-58%) and reversed flow in the anterior cerebral artery

on the obstructed side (sensitivity 46%-48%, accuracy 50%-55%). Sensitivity and accuracy of the combination of all six findings for identifying $\geq 70\%$ carotid stenoses by using ECST method was 97%, respectively 89% and by using NASCET method was 96% respectively 68%.

Conclusion: The combination of routinely using Doppler findings is a high sensitive and accurate for evaluating severe internal carotid stenoses.

Key words: carotid stenosis, Doppler ultrasound, angiography.

РЕЗЮМЕ

Цел: Да определим чувствителността, специфичността, позитивната и негативна предиктивна стойност (пнс и нпс) и точността на някои индиректни Доплерсонографски критерии и на комбинацията от тези сонографски критерии за установяване на едностранни високостепенни каротидни стенози. Да корелираме тези критерии с ангиографските измервания, получени чрез European Carotid Surgery Trial (ECST) and North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) методи.

Метод: От 84 пациенти с каротидни стенози и оклузии бяха анализирани 43 пациенти с едностранни средностепенни и високостепенни каротидни стенози. При всички пациенти бяха проведени Доплерова сонография, цветно-кодиран дуплекссонографски анализ, както и дигитална субтракционна ангиография. Използвайки receiver operator characteristic (ROC) графики, бяха определени чувствителността, специфичността, пнс, нпс и точността на шест Доплерсонографски критерии за определяне на $\geq 70\%$ каротидна стеноза измерена чрез ECST и NASCET ангиографските методи. Тези критерии бяха: контралатерално на страната на стенозирането-ускорена скорост на кръвния ток в областта на предна мозъчна артерия и ипсилатерално на страната на стенозирането- ретроградно- ретроградно протичащ кръвоток в областта на предна мозъчна артерия, ретроградно протичащ кръвоток в областта на офталмичната артерия, ускорена скорост на кръвния ток в областта на задна мозъчна артерия, намалена скорост на кръвния ток в областта на общата сънна артерия (преди стенозирането) и намалена скорост на кръвния ток в областта на вътрешната сънна артерия (след стенозирането).

Резултати: Петима пациенти бяха изключени от изследването поради недостатъчен темпорален прозорец. Единичните критерии с най-висока чувствителност и точност за оценка на 70% или по-висока каротидна стеноза, доказани с помощта на ECST и NASCET методите бяха ускорената скорост на кръвния ток в областта на предна мозъчна артерия (контралатерално на страната на стенозирането) (чувствителност 59%-60%, точност 53%-58%) и ретроградно протичащия кръвоток в областта на предна мозъчна артерия (ипсилатерално на страната на стенозирането) (чувствителност 46%-48%, точност 50%-55%). Чувствителността и точността на комбинацията от шестте критерии за определяне на една $\geq 70\%$ каротидна стеноза, използвайки ECST метода бяха 97% съответно 89% и чрез NASCET метода бяха 96% съответно 68%.

Заключение: Комбинацията от рутинно използвани в практиката индиректни Доплерсонографски критерии е високо чувствителна и точна за диагностициране на високостепенни каротидни стенози.

Ключови думи: каротидни стенози, Доплерова сонография, ангиография

Три големи рандомизирани мултицентрови проучва-

ния демонстрираха ефикасността на каротидната ендартеректомия за превенция от исхемичен мозъчен инсулт при пациенти с хемодинамично значими каротидни стенози (9,10,11,15). Тези проучвания бяха проведени с помощта на два различни ангиографски метода за измерване големината на каротидните стенози. Тези методи - European Carotid Surgery Trial (ECST) и North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) бяха широко дискутирани в литературата (9,15,16). След публикуването на тези изследвания нарасна интереса и нуждата към неинвазивно диагностициране на високостепенни каротидни стенози (ВКС) (7,17,21,24). Анализирани бяха редица директни и индиректни Доплерсонографски критерии (7,17,21,24). За сонографско доказване на хемодинамично изразена каротидна стеноза бяха изследвани индиректни критерии като ретроградно протичащ кръвен ток в областта на предна мозъчна артерия (ПМА), ретроградно протичащ кръвен ток в областта на офталмичната артерия (ОА), повишен кръвен ток в областта на задна мозъчна артерия (ЗМА) или повишен кръвен ток в ПМА (3,24). В по-малка степен бяха изследвани чувствителността и специфичността на отгледаните индиректни Доплерсонографски критерии за доказване на ВКС.

Целта на настоящето проучване е изследване на чувствителността, специфичността, негативната и позитивна предиктивна стойност и точността на един директен и пет индиректни екстра- и транскраниални Доплерсонографски критерии при пациенти с едностранни каротидни стенози, както и корелиране на тези критерии с ECST и NASCET ангиографските методи.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

КОНТИНГЕНТ

Анализирани бяха 168 каротидни бифуркации при 84 пациенти със стеноза на вътрешната сънна артерия (ВСА). При всички пациенти беше проведено Доплер-, дуплекссонографско както и конвенционално ангиографско изследване на мозъчните артерии. Времето между провеждане на ултразвуковото и ангиографското изследване беше средно 10.5 дни.

Пациентите бяха разделени в три групи. Първата група, състояща се от 43 болни обхваща пациенти с едностранни каротидни стенози. Втората група се състои от пациенти с хомолатерална каротидна стеноза и контралатерално запушване, а третата група е от пациенти с двустранни каротидни стенози. За да се избегне влиянието на контралатералната стеноза или тромбоза върху индиректните сонографски критерии, бяха анализирани само пациентите от първа група. При тези 43 пациенти бяха доказани 43 каротидни стенози. Както Доплерсонографски, така и ангиографски при тези болни не бяха идентифицирани други екстра- или интракраниални стенози или обтурации. При пет от тези 43 пациенти, поради инсуфициентен темпорален прозорец не можах да се идентифицират базалните артерии. Останалата група от пациенти се състои от 30 мъже и 8 жени на средна възраст 68.26 ± 8.46 години. За статистическо сравняване на случаите се използва контролна група от здрави, адаптирани процентно по възраст и пол лица с Доплер- и дуплекссонографски установена интактност на екстра- и интракраниалните мозъчни съдове. Включването в контролната група става по описани вече в литературата ултрасонографски критерии за нормални мозъчни артерии (1,14,23).

АНГИОГРАФСКИ АНАЛИЗ

При всички пациенти беше проведена най-малко в две проекции дигитална ангиография. Ангиографските бяха извършени посредством бипланов ангиографски апарат (CAS 500, Toshiba Corporation, Токуо, Япон). Всички каротидни стенози бяха измерени по ECST и NASCET методите (18,19).

УЛТРАСОНОГРАФСКИ АНАЛИЗ

Всички пациенти бяха изследвани Доплерсонографски, като артериите са идентифицирани по описани в литературата критерии (1,14,23). Систоличната и диастолочна скорост на кръвния ток в престеновичния и в постстеновичния сегмент, както и в ЗМА и ПМА бяха сравнявани със скоростта на кръвния ток в контралатералната страна, както и с кръвния ток на съответната артерия от контролната група пациенти. Скоростта на кръвния ток в контралатералната на стенозата ПМА беше дефинирана като увеличена, когато превишаваше 1.68 стандартни отклонения средната скорост на съответната ПМА от контролната група (над 94 см./сек. систолочна скорост и над 45 см./сек диастолочна скорост). При всички пациенти беше проведен и цветно кодиран дуплекснографски анализ с помощта на дуплекснографски апарат - Acuson 128 XP/5, а съдовете бяха идентифицирани по описани в литературата критерии (5,23).

СТАТИСТИКА (2)

Статистическият анализ се извърши с помощта на SPSS софтуерна програма. За сравняване на стойностите на кръвния ток от ЗМА, ПМА, както и от областта на стенозата със стойностите на кръвния ток от контралатералната страна, както и със стойностите на кръвния ток на съответната артерия от контролната група пациенти беше използван Т-тест (paired t-Test).

Изчислени бяха чувствителност, специфичност, негативна и позитивна предиктивна стойност (нпс и ппс) и точност на всеки един критерий, както и на комбинацията от тези критерии спрямо ECST и NASCET ангиографските методи. Използвани бяха receiver operating characteristic (ROC)- графики. Тези графики предоставят оптимална възможност във всяка една точка да бъдат изчислени сензитивността, специфичността, нпс, ппс и точността, съответно във всяка точка да бъдат определени количеството на фалшиво позитивните и фалши-

во негативните резултати и дават точна възможност за получаване на оптимални съотношения между тези критерии (22).

РЕЗУЛТАТИ

Чрез NASCET метода бяха диагностицирани 10 (26%) средностепенни стенози (30%-69%) и 28 (74%) високостепенни стенози (70%-99%). С помощта на ECST метода бяха диагностицирани 3 (8%) средностепенни стенози и 35 (92%) високостепенни стенози и се установиха три фалшиво позитивни (пациенти с 50%, 56% и 69% каротидни стенози измерени по ECST метода и развита колатерална мрежа) и един фалшиво негативен резултат (пациент с 90% стеноза измерена по ECST метода, но без наличие на колатерализация). За Доплерсонографско определяне на една ≥ 70 NASCET и на една ≥ 70 ECST каротидна стеноза бяха анализирани следните шест критерия:

1. Контралатерално на страната на стенозирането:
 - ускорена систолочна и диастолочна скорост на кръвния ток в областта на ПМА.
2. Ипсилатерално на страната на стенозирането:
 - намалена престеновична систолочна и диастолочна скорост на кръвния ток в областта на общата сънна артерия (ОСА) (преди стенозирането).
 - намалена постстеновична систолочна и диастолочна скорост на кръвния ток в областта на ВСА (след стенозирането).
 - ускорена систолочна и диастолочна скорост на кръвния ток в областта на ЗМА.
 - ретроградно протичащ кръвоток в областта на ОА.
 - ретроградно протичащ кръвоток в областта на ПМА.

Установи се, че максималната систолочна скорост постстеновично, както и в областта на ЗМА и ПМА е по-надежден критерий (по-висока сензитивност, специфичност и точност) в сравнение с максималната диастолочна скорост на кръвния ток в тези артерии. Противоположно на това заключение, максималната диастолочна скорост на кръвния ток – престеновично е по-надежден показател в сравнение с максималната систолочната скорост в тази област. Таблицы 1 и 2 показват анализираниите шест критерия със съответните чувствителност, специфичност, точност, нпс и ппс за всеки от тях и в комбинация. Изчисленията са направени за двата ангиографски метода. Отделните критерии

Таблица 1: Доплерсонографски критерии за определяне на една $\geq 70\%$ NASCET стеноза.

	сензитивност	специфичност	нпс	ппс	точност
(1) Ускорена скорост на кр. ток в ПМА (контралатерално)	59%	36%	27%	70%	53%
(2) Ретрограден кр. ток в ПМА (ипсилатерално)	48%	73%	36%	81%	55%
(3) Намалена постстеновична скорост на кр. ток във ВСА	33%	64%	28%	69%	42%
(4) Намалена престеновична скорост на кр. ток в ОСА	26%	82%	31%	78%	42%
(5) Ретрограден кр. ток в ОА (ипсилатерално)	26%	73%	29%	70%	39%
(6) Ускорена скорост на кр. ток в ЗМА (ипсилатерално)	22%	82%	30%	75%	39%
Комбинация от (1)-(6)	96%	-	-	70%	68%

Таблица 2: Доплерсонографски критерии за определяне на една $\geq 70\%$ ECST стеноза

	сензитивност	специфичност	нпс	ппс	точност
(1) Ускорена скорост на кр. ток в ПМА (контралатерално)	60%	33%	7%	91%	58%
(2) Ретрограден кр. ток в ПМА (ипсилатерално)	46%	100%	14%	100%	50%
(3) Намалена постстенотична скорост на кр. ток във ВСА	34%	67%	8%	92%	37%
(4) Намалена престстенотична скорост на кр. ток в ОСА	26%	100%	10%	100%	32%
(5) Ускорена скорост на кр. ток в ЗМА (ипсилатерално)	20%	67%	7%	87%	32%
(6) Ретрограден кр. ток в ОА (ипсилатерално)	26%	67%	7%	90%	29%
Комбинация от (1)-(6)	97%	-	-	92%	89%

показват относително ниска чувствителност и точност и за двата ангиографски метода, като няма разлика в разпределението в зависимост от чувствителността и точността за ECST и NASCET методите. И за двата ангиографски метода критериите, които показват най-високо ниво на чувствителност и точност са ускорената систолична скорост на кръвния ток в областта на ПМА- контралатерално на стенозата, ретроградно протичащия кръвен ток в областта на ПМА- ипсилатерално на стенозата и намалената постстенотична систолична скорост на кръвния ток в областта на ВСА. Комбинацията между шестте критерия дава много по-висока чувствителност (за NASCET – 96%, за ECST – 97%) и по-висока точност (за ECST – 89%, за NASCET – 68%) в сравнение с всеки отделен критерий.

Бяха анализирани още три индиректни Доплерсонографски критерии за доказване на каротидни стенози: намален пулсационен индекс в средна мозъчна артерия (СМА), редуцирана систолична и диастолична скорост на кръвния ток в СМА и липсващ кръвен ток в ОА (и трите критерия – ипсилатерално на стенозирането). И трите критерия показаха много ниска чувствителност и точност, както като единични, така и в комбинация с останалите шест критерия. По тази причина те бяха изключени от анализа.

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото проучване се изследват чувствителността, специфичността, нпс, ппс и точността на различни рутинно използвани в практиката критерии при диагностика на високостепенни каротидни стенози (ВКС). Специфичността и нпс в изследваните комбинации от критерии не можаха да бъдат изчислени поради липсата на истински негативни случаи. Доказа се, че отделните критерии показват ниска чувствителност и точност и за двата ангиографски метода. Комбинацията от шестте критерия дава много висока чувствителност (за NASCET– 96%, за ECST– 97%), и по-висока точност (за ECST – 89% и NASCET – 68%), в сравнение с всеки отделен критерий и е надежден параметър за диагностика на ВКС. Wilterdink и сътр. доказват също, че комбинацията от индиректни критерии (при тези автори анализът е само върху транскраниално отчетени критерии) има много висока сензитивност (95%) и потвърждават високата надеждност на тези комбинации при доказване на високостепенни стенози (24).

В това проучване се доказва, че и за двата ангиографс-

ки метода критериите, които показват най-високо ниво на сензитивност и точност са ретроградно протичащия кръвен ток в областта на ПМА (ипсилатерално) и ускорената систолична скорост на кръвния ток в областта на ПМА (контралатерално). Последните два критерия са израз и отговарят на колатерална циркулация на кръвния ток през предната комуницираща артерия (ПКоА). В други изследвания са намерени сходни с нашите резултати. Baumgartner и сътр. описват, че 82% от пациентите с високостепенни стенози или запушвания на ВСА показват ускорена скорост на кръвния ток в контралатералната ПМА, а сензитивността и специфичността на ретроградно протичащия кръвен ток в областта на ипсилатералната ПМА, като белег колатерализация през ПКоА достигат 100% (3,4). Messerli съобщава, че 97% от пациентите с високостепенни лезии или обтурации на ВСА компенсират чрез колатерална циркулация през ПКоА (13). Ние смятаме, че ускореният кръвен ток в контралатерално разположената ПМА е най-ранният белег за начална колатерализация при пациенти с каротидни стенози и функционираща ПКоА. Това се потвърждава и от нашите фалшиво позитивни резултати (спрямо измерванията по ECST метода). Два от намерените в това проучване три фалшиво позитивни случая бяха при пациенти с 50%, респективно с 56% каротидни стенози и ускорена систолична скорост на кръвния ток в областта на контралатералната ПМА.

В това изследване се намери, че критериите с най-ниска чувствителност за доказване на ВКС са ускорената скорост на кръвния ток в областта на ЗМА и ретроградно протичащия кръвоток в областта на ОА (чувствителност 20%-26%). Други проучвания, в които се анализират тези критерии, показват също подобни резултати особено по отношение на втория критерий (4,24). Бяха анализирани още три индиректни Доплерсонографски критерия: ипсилатерално на страната на стенозирането – намален пулсационен индекс в СМА, редуцирана систолична и диастолична скорост на кръвния ток в СМА и липсващ кръвен ток в ОА. И трите критерия показаха много ниска чувствителност и точност, както като единични, така и в комбинация с останалите шест индиректни критерия и бяха изключени от анализа. Друго проучване намира също, че липсващият кръвен ток в ОА, както и сниженият кръвен ток в СМА ипсилатерално на стенозата, нямат добра корелация с ВКС (24).

Ултразвуковата сонография е широко разпространен неинвазивен метод за диагностика на ВКС. Въпреки

многобройните си преимущества (относително евтина, неинвазивна, безопасна, точна) тя показва и някои недостатъци (най-вече при разграничаването на високостепенни стенози от обтурации) и се използва в световен мащаб все още като основен скрининг метод за диагностика на каротидни стенози, последваща се от МР ангиография или конвенционална ангиография. Поради това, че рискът от пропускане на ВКС е по-висок в сравнение с риска от провеждане на ненужно ангиографско изследване, високата чувствителност е по-важна от високата специфичност (24). Такъв беше и методът на избор в настоящето проучване. Отделните критерии бяха определяни въз основа на тяхната висока чувствителност и точност, а не въз основа на тяхната специфичност.

Ултрасонографски проучвания сочат, че обтурацията или високостепенната стеноза в контралатералната на изследваната стеноза ВСА, променят статистически значимо скоростта на кръвния ток в областта на изследваната артерия, а по този начин и изследваните от нас параметри (6,13,20). Това беше основанието въз основа на което изключихме от това проучване всички пациенти с двустранни стенози или контралатерални запушвания. От друга страна липсата на оптимален темпорален прозорец може да направи невъзможно провеждането на транскраниална Доплерова сонोगрафия в повече от 30% от пациентите (8,12). По тази причина отпаднаха 13% от изследваните пациенти в настоящето проучване.

В заключение това проучване доказва, че комбинацията от някои индиректни Доплерсонографски параметри има много висока чувствителност (96%-97%) при диагностициране на ВКС. Ретроградно протичащият кръвен ток в областта на ПМА (ипсилатерално на стенозата) и ускорената систолична скорост на кръвния ток в областта на ПМА (контралатерално на стенозата) са единичните Доплерсонографски критерии с най-висока чувствителност (46%-60%) и точност (50%-58%) при доказване на ВКС. За диагностициране на каротидни стенози Доплерсонографският метод е високо надежден и точен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.
2. Altman DG. Practical statistics for medical research. Chapman & Hall, London, New York, Tokyo 1 st ed. 1991.
3. Baumgartner RW, Baumgartner I, Mattle HP, et al. Transcranial color-coded duplex sonography in unilateral flow-restrictive extracranial carotid artery disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 777-783.
4. Baumgartner RW, Baumgartner I, Schroth G. Diagnostic criteria for transcranial color-coded duplex sonography evaluation of cross-flow through the circle of

- Willis in unilateral obstructive carotid artery disease. *J Neurol* 1996; 243: 516-521.
5. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G, et al. Die transkraniale farbkodierte Duplexsonographie beim Erwachsenen. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123: 2102-2109.
6. Bussutil SJ, Franklin DP, Youkey JR, et al. Carotid duplex overestimation of stenosis due to severe contralateral disease. *Am J Surg* 1996; 172: 144-148.
7. Carpenter JP, Lexa FJ, Davis JT. Determination of duplex doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1996; 27: 695-699.
8. Eden A. Transcranial Doppler ultrasonography and hyperostosis of the skull. *Stroke* 1988; 19: 1445-1446.
9. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
10. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
11. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428.
12. Halsey JH. Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. *Stroke* 1990; 21: 1573-1578.
13. Messerli S. Extra- und transkranielle Dopplersonographische Befunde beim Verschluss der Arteria carotis interna und klinische Befunde. Inauguraldissertation, Medizinische Fakultät der Universität, Bern 1992.
14. Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler. Raven Press, New York 1992.
15. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453.
16. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Methods, patients characteristics and progress. *Stroke* 1991; 22: 711-720.
17. Paivansalo M, Leinonen S, Turunen J et al. Quantification of carotid artery stenosis with various Doppler velocity parameters. *Fortschr Röntgenstr* 1996; 164: 2: 108-113.
18. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, et al. for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis: A comparison of three methods on 1001 angiograms. *Stroke* 1994; 25: 2440-2444.
19. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, et al. for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Equivalence of measurements of carotid stenosis: A comparison of three methods on 1001 Angiograms. *Stroke* 1994; 25: 2435-2439.
20. Spadone DP, Barkmeier LD, Hodson KJ, et al. Contralateral internal carotid artery stenosis or occlusion: Pitfall of correct ipsilateral classification - A study performed with color-flow imaging. *J Vasc Surg* 1990; 11: 642-649.
21. Suwanwala N, Can U, Furie KL, et al. Carotid Doppler ultrasound criteria for internal carotid artery stenosis based on residual lumen diameter calculated from en bloc carotid endarterectomy specimens. *Stroke* 1996; 27: 1965-1969.
22. Swets JA. ROC analysis applied to the evaluation of medical imaging techniques. *Investigative Radiology* 1979; 2: 109-121.
23. Von Reutern GM, Budingen HJ. *Ultraschalldiagnostik der hirnvorsorgenden Arterien*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1989.
24. Wilterdink JL, Feldmann E, Furie KL, et al. Transcranial Doppler ultrasound battery reliably identifies severe internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1997; 28: 133-136.

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: ivanstaikov@hotmail.com

Оригинални статии

ИНТИМА-МЕДИА КОМПЛЕКС И КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Е. Василева

Клиника по неврология, УМБАЛ "Царица Йоанна" София

SUMMARY

COROTID ARTERY INTIMA - MEDIA THICKNESS AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS

E. Vasileva

101 patients were included. 202 internal carotid arteries were examined by color coded duplex sonography. Intima-media thickness, the presence of plaques and carotid artery stenosis were measured. Mean IMT of common carotid arteries at plaque-free sites and prevalence of plaques, as well as the grade of carotid stenosis were evaluated by B-mode ultrasound

Mean IMT in subjects with plaques was significantly greater than that in subjects free of plaques. This association was significant. There was no relationship between IMP and plaque ehogenicity (hyperehogenic or hypoehogenic).

When the percentage of carotid stenosis on the right side increases with 1%, ITM increases with 0,005. When the percentage of carotid stenosis on the left side increases with 1%, ITM increases with 0,007. There was a linear increase in mean ITM with increasement of the percentage of carotid stenosis.

The results showed relationship between IMT and local atherosclerosis.

Key words: Intima-media thickness, atherosclerosis, Doppler sonography, carotid stenosis.

РЕЗЮМЕ

Настоящото проучване е проспективно и включва 101 пациента, при които с цветна дуплекс доплерова сонография са изследвани общо 202 вътрешни сънни артерии. Измерен е интима-медия комплекса (ИМТ), отбелязано е наличието на атеросклеротични плаки и е определен процента на стенозиране на вътрешните сънни артерии. Извършена е корелация между ИМТ и развитието на атеросклеротични плаки, както и между ИМТ и процента на каротидната стеноза.

Наличието на атеросклеротични плаки е свързано със сигнификантно повишени средни стойности на ИМТ както вляво така и вдясно. Липсва статистически значима разлика между вида на атеросклеротичните плаки (хиперехогенни или хипоехогенни) и дебелината на ИМТ.

При увеличаването на процента на стенозата с 1%, ИМТ в дясно се увеличава среднотатистически с 0,005. При увеличаването на процента на стенозиране с 1%, ИМТ в ляво се увеличава среднотатистически с 0,007. Наблюдава се непрекъснато увеличаване стойностите на ИМТ с нарастване на процента на стенозата двустранно.

Данните от настоящото проучване доказват връзката между задебеляването на ИМТ и локалния атеросклеротичен процес.

Ключови думи: интима-медия комплекс, атеросклероза, доплерова сонография, каротидни артерии.

Приложението на цветната дуплекс доплерова сонография дава възможност за диагностициране на атеросклеротичния процес на каротидните артерии в най-ранна

фаза. Посредством B-mode изображението се изследва артериалната стена, съдов гуаметър, визуализират се атеросклеротичните плаки. Извършва се оценка на структурата на каротидната плака, характеризира се плаковата повърхност, определя се нейната големина. Посредством B-mode лесно се визуализира задебеляването на интима-медия комплекс (intima media thickness, ИМТ) и се измерва неговата големина.

Увеличаването на ИМТ се свързва с наличието на рискови фактори за МСБ (1-4), сърдечносъдови заболявания (5-7) и атеросклероза с друга локализация (8,9). Въпреки това в клиничната практика измерването на ИМТ все още няма утвърдена роля за ранна диагностика на атеросклеротичния процес (10).

Настоящото проучване има за цел да проследи връзката между ИМТ на общата сънна артерия и развитието на каротидна атеросклероза.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Направеното проспективно клинично-епидемиологично проучване обхваща 101 пациенти - 63 (62,38%) мъже и 38 (37,62%) жени, които са изследвани в периода септември 2004 – юни 2005 год. Средната възраст на контингентта е $60,91 \pm 13,07$ г. в диапазона 20-80 години.

Екстракраниалните мозъчни артерии на всички пациенти са изследвани с цветна дуплекс доплерова сонография с 5 - 7 MHz трансдюсер. В последващия анализ са включени данните от 202 общи и 202 вътрешни сънни артерии (ВСА).

По време на изследването е извършено:

1. Измерване на ИМТ на общата сънна артерия, което се осъществява на 6 места, на 1 см от бифуркацията, по далечната повърхност, като за окончателна стойност се приема средно аритметичната стойност. Измерването се прави винаги в свободните от плаки участъци.

2. Отбелязване наличието на атеросклеротични плаки с определяне на тяхното разположение, брой, големина, характер (хиперехогенни и хипоехогенни). За плаки са приети локалните задебелявания, чиято ширина е над 2 mm.

3. Определяне процента на стенозиране на ВСА посредством измерване скоростните показатели и каротидното отношение.

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 12.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи: дескриптивен анализ, вариационен анализ, графичен анализ, едноизвадков метод на Колмогоров-Смирнов, t-тест на Стюдент, нелинеен еднофакторен регресионен анализ.

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. *Вариационен анализ* – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.

3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените

Таблица 1: Сравнителен анализ на ИМТ според наличието на плаки (ляво)

Показател	Плаки						P
	Не			Да			
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
ИМТ -ляво	49	0,59	0,17	52	0,89	0,22	<0,001
ИМТ -дясно	49	0,58	0,18	52	0,82	0,24	<0,001

Таблица 2 Сравнителен анализ на ИМТ според наличието на плаки (дясно)

Показател	Плаки						P
	Не			Да			
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
ИМТ -ляво	48	0,60	0,19	53	0,87	0,23	<0,001
ИМТ -дясно	48	0,57	0,19	53	0,82	0,24	<0,001

результати.

4. *Едноизвадков метод на Колмогоров-Смирнов* – за определяне вида на разпределението.

5. *Параметричен T-тест на Стюдент* за проверка на хипотези за различия между средните аритметични на две независими извадки.

6. *Нелинеен еднофакторен регресионен анализ* за проверка наличието на зависимост между два метрирани признака.

РЕЗУЛТАТИ

В изследвания контингент болни, най-ранната възраст, в която са регистрирани атеросклеротични плаки е 48 год. Ранна атеросклероза (под 55 год) е наблюдавана при 11 болни (11%). От друга страна, при 10 болни над 70 години не са регистрирани атеросклеротични плаки (10%).

Наличието на атеросклеротични плаки е свързано със сигнификантно повишение на средните стойности на ИМТ както вляво така и вдясно (Табл.1 и Табл.2).

Липсва статистически значима разлика между вида на атеросклеротичните плаки (хиперехогенни или хипоехогенни) и дебелината на ИМТ, като средната дебелина на ИМТ при пациентите с хипоехогенни плаки е 0,83, а средната дебелина при тези с хиперехогенни плаки е 0,86 (p>0,05).

Зависимост на ИМТ -ляво от степен на стенозата на ВСА-ляво

От въгрените в SPSS 12.0.1. модели, зависимостта на дебелината на ИМТ -ляво със степента на стенозата на ВСА - ляво се описва най-добре от линейния модел (p<0.001, F=53.64, R²=0.351) със следните параметри:

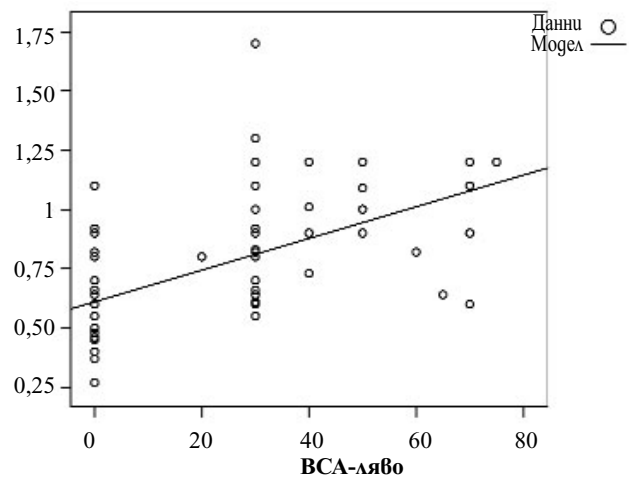
$$ИМТ_L = 0.610 + 0.007 * VSA_L$$

където ИМТ_L е ИМТ -ляво, а VSA_L е степен на стенозата на ВСА-ляво. От уравнението се вижда, че при увеличаването на VSA_L с 1%, ИМТ_L се увеличава среднестатистически с 0,007. На фигура 1 се наблюдава непрекъснато увеличаване стойностите на ИМТ_L с нарастване на VSA_L.

Зависимост на дебелината на ИМТ - дясно от степента на стенозиране на ВСА - дясно

От въгрените в SPSS 12.0.1. модели, зависимостта на ИМТ -дясно със степента на стенозиране на ВСА-дясно се описва най-добре от линейния модел (p<0.001, F=52.64, R²=0.349) със следните параметри:

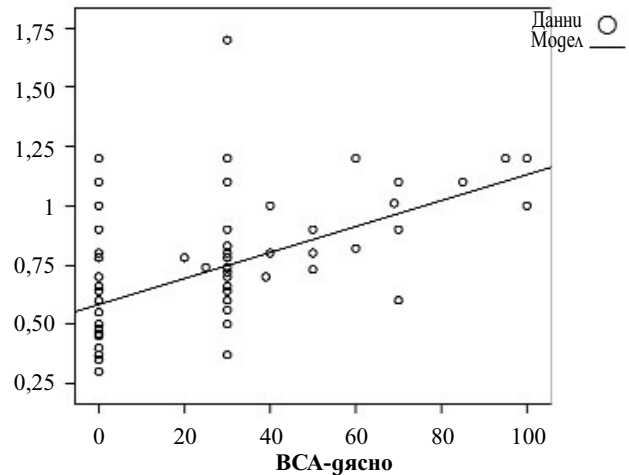
ИМТ-R $ИМТ_R = 0.583 + 0.005 * VSA_R$



Фигура 1 Регресионен модел на зависимостта между ИМТ -ляво и ВСА-ляво

където ИМТ_R е ИМТ-дясно, а VSA_R е степен на стенозата на ВСА-дясно. От уравнението се вижда, че при увеличаването на VSA_R с 1%, ИМТ_R се увеличава среднестатистически с 0,005. На фигура 2 се наблюдава непрекъснато увеличаване стойностите на ИМТ_R с нарастване на VSA_R.

ИМТ-R



Фигура 2 Регресионен модел на зависимостта между ИМТ-дясно и ВСА-дясно

ОБСЪЖДАНЕ

Голяма част от проучванията през последните десет години са насочени към изясняване клиничното значение на ИМТ по отношение прекарани и бъдещи сърдечносъдови и мозъчносъдови инциденти, както и към изследване факторите с които се свързва нейното нарастване. Много от тях доказват че ИМТ е маркер за развитие на атеросклеротичен процес с друга локализация – коронарна, феморална, аортна и др. (5,11-13).

Все още обаче е обект на дебати дали увеличението на ИМТ е израз на локална атеросклероза. Както е известно, общата сънна артерия се засяга от атеросклеротичен процес значително по-рядко отколкото каротидната бифуркация и ВСА. ИМТ се измерва обаче върху общата сънна артерия, защото нейната стена се изобразява лесно чрез дуплекс доплерова сонография и е възможно точно измерване. Освен това, при измерване промените в интимата съществуват известни методологични неточности. Атеросклерозата е патологичен процес който обхваща интимата, а чрез В-mode не може да се направи разграничаване на двата слоя - интима от медия, поради което се измерва целия комплекс.

Много автори изказват съмнение дали увеличението на ИМТ е израз на атеросклеротичен процес или е адаптивен отговор на съдовата стена към промените в налягането което кръвният обем упражнява върху ендотелната повърхност (14,15). Така например Нотта S et al. (16) стигат до заключение че увеличението на ИМТ е физиологичен, възрастово обусловен процес, различен от формирането на плаки, тъй като в изследвания от тях контингент наличието на плаки и ИМТ корелира само в седмото и осмото десетилетие, но не и в по-късна възраст.

С цел допринасяне за изясняването на тези въпроси, в настоящото проучване са проследени две основни зависимости – от една страна - дали е наличие връзка между големината на ИМТ и развитието на атеросклеротични плаки в интима-медия обща и вътрешна сънна артерия, установени чрез цветна дуплекс доплерова сонография и от друга страна - дали съществува връзка между дебелината на ИМТ и степента на атеросклеротичния процес, изразена чрез процента на стенозиране на ВСА.

Резултатите от настоящото проучване показват положителна зависимост между ИМТ и появата на плаки във ВСА, което е в съгласие с данните от другите проучвания (17,18-21). Те подобно на нас потвърждават, че средната дебелина на ИМТ при пациенти с атеросклеротични плаки в общите сънни артерии е значително по-голяма отколкото при здрави. Повечето от проведените до момента проучвания обаче изследват общата зависимост средна дебелина на ИМТ и каротидна атеросклероза. В настоящото проучване е направена диференциация по отношение мястото на поява на атеросклеротичните плаки, което показва че увеличението на комплекса интима-медия има пряка връзка с локалния атеросклеротичен процес.

Зависимостта между тежестта на каротидната атеросклероза и ИМТ може да се проследи по различни начини. Vonithon-Kopp et al (21) например изследват зависимостта ИМТ с броя и дебелината на каротидните атеросклеротични плаки.

Корелация обаче с процента на стенозата е осъществена в много малко проучвания (22). Нотта S. et al. проверяват само дали пациентите с каротидни стенози имат по-голяма ИМТ от тези без каротидни стенози (16).

Според резултатите от нашето проучване, при увеличаване процента на стенозата с 1%, ИМТ се увеличава среднотатистически с 0,007 в ляво и с 0,005 в дясно. Това доказва наличието на връзка между този показател и тежестта на атеросклеротичен процес в каротидните артерии, която от своя страна отразява скоростта и продължителността на неговото развитие.

От голям интерес е проучването направено от Zureik et al (23), което изследва предиктивната стойност на големината на ИМТ за възникване на атеросклеротични плаки в екстракраниалните каротидни артерии за 4 годишен период от време при 1010 пациента. Авторите доказват положителна зависимост, което е в подкрепа на становището че ИМТ се увеличава в ранната фаза на атеросклеротичния процес и предшества образуването на плаки.

В настоящото проучване не се установява връзка между плаковата структура и ИМТ, въпреки че при пациентите с високостепенни стенози превалират хиперехогенните плаки, както и тези със смесена структура. Средната дебелина на ИМТ при пациентите с хиперехогенни плаки е 0,83, а средната дебелина при тези с хиперехогенни плаки е 0,86 ($p>0,05$). Връзката между плакова ехогенност и ИМТ е била обект на интерес в много малко други проучвания. Нотта S. et al. (16) също не установяват значимата зависимост, но въпреки това в изследвания от тях контингент, при пациентите с хетерогенни плаки са установени по-високи стойности на ИМТ.

В заключение данните от настоящото проучване доказват наличието на връзка между задебеляването на интима-медия комплекса и локалния атеросклеротичен процес, като показват корелация както между този фактор и наличието на плаки, така и между ИМТ и степента на каротидната стеноза в интима-медията на ВСА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Homma S, Hirose N, Ishida H et al. Carotid Plaque and intima-Media thickness by b-Mode Ultrasonography in Subjects Ranging From young Adults to Centenarians. *Stroke*, 2001.
2. Polak J, O'Leary D, Kronmal R et al. Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology*, 1993,188,363-370.
3. Touboul R-J. Clinical impact of intima media measurement. *Eur J Ultrasound* 2002,16,105-113.
4. Bots M, Witterman J, Grobbee D. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis*, 1993,102,99-105.
5. Bots M, Hofman A, Grobbee D. Carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb*, 1994,14,1885-1891.
6. Iglesias del Sol A., Bots M, Grobbee D et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. *The Rotterdam Study*, *European Heart Journal* 2002, 23,934-940.
7. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W et al. Prognostic Value of Carotid Intima-Media thickness in Detection of Coronary Atherosclerosis in Patients with Calcified Aortic valve Stenosis. *J Ultrasound Med* 2005,24,461-467.
8. Rosfors S, Hallerstrom S, Jensen-Urstad K et al. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke* 1998, 29, 1378-82.
9. O'Leary D, Josef F, Polak J et al. Carotid artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*, 1999,340,14-22.
10. Bots M, Hoes A, Koudstaal P et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997,96,1432-1437.
11. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul P-J. Common Carotid Intima -Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2000,20,1622.
12. Persson J, Formgren J, Israelsson B et al. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994,14,261-264.
13. Suurkula M, Agewall S, Fagervberg B et al. Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk patients. *Arterioscler Thromb* 1994, 14,1297-1304.
14. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*, 1999,30,841-50.
15. Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Berr C et al. Relation of intima media thick-

ening to atherosclerotic plaques in the carotid arteries: the vascular aging (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996,16,310-6.

16. Bonithon-Kopp C, Scarabin P, Taquet A et al. Risk factor for early carotid atherosclerosis in middle aged French women. *Atheroscler Thromb* 1991,11,966-72.

17. Bonithon-Kopp C, Jouven X, Taquet A et al. Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women: a follow-up study. *Stroke*,1993,24,1837-43.

18. Magyar M, Paragh G, Katona E et al. Serum Cholesterol Have a More Important Role than Triglycerides in Determining Intima-media thickness of the Common carotid artery in Subjects Younger than 55 Year of Age. *J Ultrasound Med* 2004,23,1161-69.

19. Solonen R, Salonen J. Determinants of carotid intima media thickness: a population based ultrasonographic study in Eastern Finnish men. *J Int Med* 1991a,229,225-31.

20. Solonen J, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993,87,1156-1165.

21. Held C, Hjelm Dahl P, Eriksson S et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *European Heart Journal*, 2001,22,62-72.

22. Kablak-Ziemicka A, Przewlocki T, Tracz W et al. Prognostic Value of Carotid Intima-Media thickness in Detection of Coronary Atherosclerosis in Patients with Calcified Aortic valve Stenosis. *J Ultrasound Med* 2005,24,461-467.

23. Geroulakos G, O'Gorman D, Kalodiki E et al. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart Journal*,1994, 15,781-785.

24. Irace C, Cortese C, Fiaschi E et al. Wall Shear Stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke*, 2004, 35, 464-470.

Адрес за кореспонденция

Д-р Е. Василева

Клиника по неврология

МБАЛ "Царица Йоанна"

Ул. "Бяло море" 8

София

Оригинални статии

ВЛИЯНИЕТО НА ВЪЗРАСТТА И ДРУГИ РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА МОЗЪЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ВЪРХУ ГОЛЕМИНАТА НА ИНТИМА-МЕДИЯ КОМПЛЕКС

Е. Василева

Клиника по неврология, УМБАЛ "Царица Йоанна" София

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS AND CEREBROVASCULAR RISK FACTORS

E. Vasileva

101 patients were included. 202 internal carotid arteries were examined by color coded duplex sonography. Intima-media thickness, the presence of risk factor (blood pressure, diabetes mellitus, hypercholesterolemia) were evaluated. Mean IMT of the common carotid arteries at plaque-free sites was evaluated by B-mode ultrasound and correlate with the most common risk factors as well as with age.

With increase of the age, IMT increases. There was a nonlinear increase in mean ITM with increase of the age.

The patients older than 55 had significantly higher IMT. IMT – in the left common carotid artery was higher than in the right common carotid artery. A significant correlation was found between IMT and the presence of diabetes mellitus, arterial hypertension, hypercholesterolemia. Current smokers have higher IMT value than never smokers but the difference is not significant. There was not difference between IMT in the group of man and in the woman's group.

Key words : Intima-media thickness, Doppler sonography, carotid stenosis.

РЕЗЮМЕ

Настоящото проучване е проспективно и включва 101 пациента, при които с цветна дуплекс доплерова сонография са изследвани общо 202 вътрешни сънни артерии. Измерен е интима-медия комплекса (ИМТ), отбелязано е наличието на рискови фактори за мозъчносъдови заболявания – артериална хипертония, хиперхолестеролемия, диабет, мютюнопушене. Извършена е корелация между ИМТ и наличието на най- разпространените рискови фактори за МСБ и между ИМТ и възрастта.

Резултати показват че с увеличаване на възрастта се увеличава и ИМТ. Пациентите с възраст над 55 години имат сигнификантно по-високи стойности на ИМТ както вляво така и в дясно. ИМТ -ляво има сигнификантно по-висока средна стойност от ИМТ -дясно. Изследваните рискови фактори водят до сигнификантно увеличаване стойностите на ИМТ както вляво така и вдясно. Изключение прави мютюнопушенето, но малкият размер на по-

лучените групи не дава основание да се смята, че резултатите имат статистическа достоверност. Двама пола не се различават сигнификантно по показателя ИМТ.

Ключови думи интима-медия комплекс, доплерова сонография, каротидни артерии.

УВОД

Старееенето на общите сънни артерии е свързано с различни структурни, функционални и хемодинамични промени: артериална дилатация (1,2), намаляване на еластичните свойства на съдовата стена, увеличена съдова ригидност (3-5), задебеляване на интимата и др. Този процес е под непрекъснатото въздействие на атеросклеротичните рискови фактори, така че е трудно с точност да се прецени възрастовото влияние. Въпреки съществуващата между тях тясна връзка и сходство, атеросклерозата и възрастово-обусловената "артериопатия" са два различни феномена (6). Наличието на връзка между големината на интима - медия комплекс (intima media thickness, ИМТ) и каротидната атеросклероза не означава че всички компоненти на увеличението ИМТ са резултат на атеросклеротичния процес, който е мултифакторно обусловен.

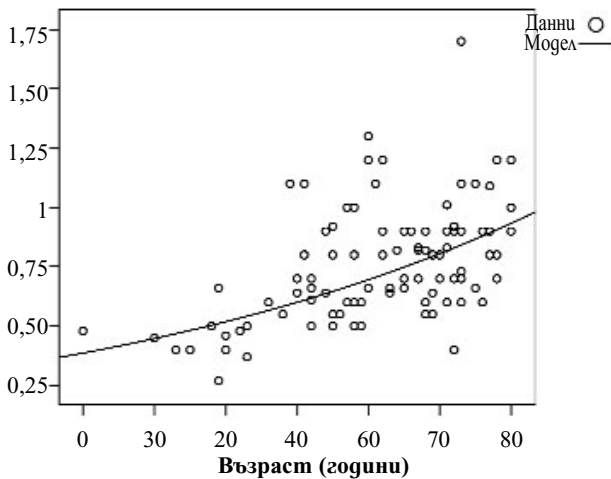
Настоящото проучване има за цел да проследи влиянието на някои от най-популярните рискови фактори за МСБ – възраст, пол, артериална хипертония, хиперхолестеролемия, мютюнопушене и диабет върху големината на ИМТ, измерен на общата сънна артерия.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Направеното проспективно клиничко-епидемиологично проучване обхваща 101 пациенти - 63 (62,38%) мъже и 38 (37,62%) жени. Средната възраст на изследваните контингент е 60,91±13,07 г. в диапазона 20-80 години.

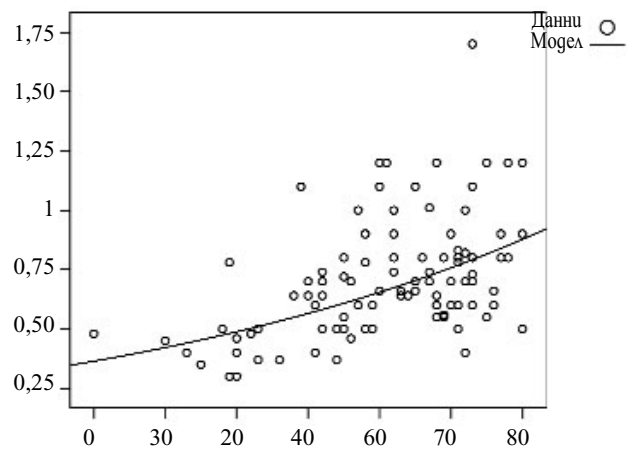
Екстракраниалните мозъчни артерии на всички пациенти са изследвани с цветна дуплекс доплерова сонография (Agilent technology) с 5 или 7 MHz трансдюсер. В последващия анализ са включени данните от 202 общи сънни артерии. Измерен е ИМТ на общата сънна артерия- разстоянието между предния ръб на първата светла линия (лумен – интима повърхност) и предния ръб на втората светла ивица (медия-адвентиция граница). ИМТ на общата сънна артерия е измерен в свободните от плаки участъци, чрез позиционираща

ИМТ-Л



Фигура 1 Регресионен модел на зависимостта между ИМТ -ляво и възрастта

ИМТ-Р



Фигура 2 Регресионен модел на зависимостта между ИМТ -дясно и възрастта

не на курсора. То е осъществено на няколко места (най-малко 5), на 1 см от бифуркацията, по далечната повърхност, като за окончателна стойност се приема стойността която е средно аритметично на всички измервания.

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 12.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано $p < 0,05$. Приложени са следните методи: дескриптивен анализ, вариационен анализ, графичен анализ, едноизвадков метод на Колмогоров-Смирнов, t-тест на Стюдент, нелинеен еднофакторен регресионен анализ.

Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати. **Едноизвадков метод на Колмогоров-Смирнов** – за определяне вида на разпределението. **Параметричен Т-тест на Стюдент** за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки. **Нелинеен еднофакторен регресионен анализ** за проверка наличието на зависимост между два метрирани признака.

РЕЗУЛТАТИ

ЗАВИСИМОСТ НА ИМТ - ЛЯВО ОТ ВЪЗРАСТТА

Проведеният нелинеен регресионен анализ установи, че от вградените в SPSS 12.0.1. модели, зависимостта на ИМТ -ляво с възрастта се описва най-добре от експоненциален модел ($p < 0,001$, $F = 50,17$, $R^2 = 0,336$) със следните параметри:

ненциален модел ($p < 0,001$, $F = 50,17$, $R^2 = 0,336$) със следните параметри:

$$ИМТ-Л = 0,288 * e^{0,015 * AGE}$$

където ИМТ-Л е ИМТ -ляво, а AGE е възрастта на участниците в извадката. От фиг. 1 се вижда, че с увеличаване на възрастта се увеличава и ИМТ -ляво. Като преломна точка може да се приеме възрастта 55 години, след което кривата на ИМТ -ляво нараства по-стръмно.

ЗАВИСИМОСТ НА ИМТ -ДЯСНО ОТ ВЪЗРАСТТА

Проведеният нелинеен регресионен анализ установи, че от вградените в SPSS 12.0.1. модели, зависимостта на ИМТ -дясно с възрастта също се описва най-добре от експоненциален модел ($p < 0,001$, $F = 50,17$, $R^2 = 0,336$) със следните параметри:

$$ИМТ-Р = 0,288 * e^{0,015 * AGE}$$

където ИМТ-Л е ИМТ-ляво, а AGE е възрастта на участниците в извадката. От фиг. 2 се вижда, че с увеличаване на възрастта се увеличава и ИМТ -дясно. Като преломна точка отново може да се приеме възрастта 55 години, след което кривата на ИМТ-дясно нараства по-стръмно.

Въз основа на получените резултати от регресионния анализ възрастта на пациентите бе разбита на две групи – до 55 и над 55 години. От табл. 2 се вижда, че пациентите с възраст над 55 години имат сигнификантно по-високи стойности на ИМТ както в ляво така и в дясно.

От табл. 3 се вижда, че ИМТ -ляво има сигнификантно по-висока средна стойност от ИМТ -дясно.

Таблица 1 Сравнителен анализ на ИМТ при двете възрастови групи

Показател	Възраст						P
	До 50г.			Над 50г.			
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
ИМТ -ляво	32	0,59	0,20	69	0,81	0,23	<0,001
ИМТ -дясно	32	0,54	0,17	69	0,78	0,24	<0,001

Таблица 2 Сравнителен анализ на ИМТ -ляво и ИМТ -дясно

Показател	Ляво			Дясно			P
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
ИМТ	101	0,74	0,25	101	0,70	0,25	0,003

Таблица 3 Сравнителен анализ на ИМТ при двата пола

Показател	Пол						P
	Мъже			Жени			
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
ИМТ -ляво	63	0,74	0,24	38	0,76	0,26	n.s.
ИМТ -дясно	63	0,71	0,23	38	0,69	0,27	n.s.

Таблица 4 Сравнителен анализ на ИМТ -ляво според наличието или отсъствието на изследваните рискови фактори

Показател	Не			Да			P
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
	хперхолестеролемия	59	0,64	0,19	42	0,89	
Артериална хипертония	50	0,61	0,18	51	0,87	0,24	<0,001
Диабет	84	0,69	0,21	17	1,00	0,25	<0,001
Тютюнопушене	94	0,74	0,25	7	0,84	0,24	n.s.

Таблица 5 Сравнителен анализ на ИМТ -дясно според наличието или отсъствието на изследваните рискови фактори

Показател	Не			Да			P
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
	Хиперхолестеролемия	59	0,62	0,19	42	0,82	
Артериална хипертония	50	0,57	0,17	51	0,83	0,25	<0,001
Диабет	84	0,65	0,21	17	0,96	0,26	<0,001
Тютюнопушене	94	0,70	0,24	7	0,74	0,30	n.s.

От табл. 1 се вижда, че двата пола не се различават сигнификантно по показателя ИМТ -ляво и ИМТ -дясно. Това означава, че факторът пол не оказва влияние върху ИМТ.

От табл. 4 и 5 се вижда, че изследваните рискови фактори водят до сигнификантно увеличаване стойностите на ИМТ както вляво така и вдясно. Изключението прави тютюнопушенето, но малкият размер на получените групи не дава основание да се смята, че резултатите имат статистическа достоверност.

ОБСЪЖДАНЕ

Данните от проведеното проучване показват че нарастването на ИМТ е възрастово обусловено. Докато средната дебелина на ИМТ във възрастовата граница 20-40 години е 0,35 mm, то средната ИМТ дебелина при пациентите от 70 до 80 години е 0,90 mm.

Schmidt-Trucksass A. et al (7) съобщават 40,4% разлика между ИМТ при 20 годишни (0,52 mm) и 60 годишни (0,73 mm). Според данните на Howard G. et al (8) ИМТ при 60 годишни е около 0,73 mm, а според Persson J. et al (9) тя е 0,73 +0,13 mm. Средната дебелина на ИМТ при пациентите на тази възраст в настоящото проучване е сравнима с тяхните данни - 0,7 mm.

Наблюдава се нелинейно нарастване на ИМТ с нарастване на възрастта. Налице е разлика в скоростта на нарастване на ИМТ, като тя се увеличава със значително по-голяма скорост при пациентите над 55 годишна възраст. Този факт може да се обясни с комбинираното влияние на различни рискови фактори след тази гранична възраст и е индиректно доказателство че нарастването на ИМТ не е само възрастово обусловен процес. Вероятно то е свързано с влиянието на различни други фактори включително атеросклеротичния процес. По аутопсионни данни средното аортно интимално задебеляване също се увеличава с възрастта, особено в шестото десетилетие, когато започват да се появяват по-значи-

ми лезии като преатероматоза и атероматоза (10). Подобно на нас няколко други проучвания установяват нелинейно нарастване на ИМТ с възрастта (11-13). Характерно за тях е че те включват и стойности на ИМТ, измерени в участъци с атеросклеротични плаки.

Когато обаче се направи корелация между ИМТ и възрастта в контингент само от здрави пациенти без атеросклеротични плаки и без рискови фактори се установява линейно нарастване на ИМТ с възрастта (14). Нотта et al (14) считат линейното нарастване на ИМТ с възрастта за физиологичен процес. Увеличаването на ИМТ с напредване на възрастта при пациенти без рискови фактори за МСБ и без клинични данни за атеросклероза обаче не изключва възможността за съществуването на субклинична атеросклероза.

Възрастово обусловена е и появата на атеросклеротични плаки. Доказано е че и двата процеса се ускоряват от сходни фактори, въпреки че не всички фактори, от които зависи проявата и развитието на атеросклероза влияят върху увеличаването на ИМТ.

В настоящото проучване се установява сигнификантна разлика между ИМТ в лява и дясна обща сънна артерия, което поставя въпроса за наличие на предилекция в развитието на този процес. Такава разлика е забелязана и от други автори (15), въпреки че рядко се докладва отделно за лява и дясна страна стойностите на ИМТ. Обикновено се използва средната стойност. Въпреки че клиничното значение на този феномен не е ясно, разликата трябва да се има предвид при оценка връзката между ИМТ и сърдечносъдови заболявания.

При широко проучване на връзката между ИМТ и рисковите фактори за МСБ, се оказа че някои рискови фактори се свързват само със задебеляване на ИМТ, а други – само с образуване на атеросклеротични плаки. Така например наличието на фамилна анамнеза за преждевременна смърт от сърдечносъдови заболявания няма връз-

ка с увеличението на ИМТ, но корелира с наличието на каротидни плаки (16). Това означава, че най-вероятно някои наследствени фактори могат да бъдат свързани само с плаковата формация, но не и със задебеляването на ИМТ. Освен това големината на атеросклеротичните плаки корелира по-добре с наличието на различни клинични атеросклеротични прояви отколкото ИМТ.

В настоящото проучване е изследвано влиянието на някои от най-разпространените рискови фактори върху ИМТ – артериална хипертония, хиперхолестеролемия, захарен диабет, митохондопатия.

Резултатите показват зависимост между големината на ИМТ и наличието на артериална хипертония. Средната стойност на ИМТ при пациентите с артериална хипертония е 0,83-0,87 mm докато при здрави тя е 0,57-0,61 (p<0,001).

Връзката между артериалното налягане и стойностите на ИМТ е изследвана многократно от други автори, като всички проучвания потвърждават, че ИМТ е сигнификантно по-голяма при пациентите с артериална хипертония (17-22). Според тях средната разлика в ИМТ между хипертоници и здрави е от 0,06 до 0,25 mm, а според нашите данни тази разлика е 0,26 mm. От всички рискови фактори за МСБ, артериалната хипертония има най-силно влияние върху ИМТ. Систолчните стойности на кръвното налягане имат по-голямо значение за артериалното задебеляване, докато влиянието на диастолното налягане е по-несигурно (18-21).

Средната стойност на ИМТ при пациентите с хиперхолестеролемия е 0,82 mm, а тази при здрави е 0,62 mm (p<0,001). Две случай-контрола проучвания - Poli et al (23) и Wendelhag et al (24) съобщават 0,13 mm разлика между ИМТ при здрави и пациенти с хиперхолестеролемия. Установената от нас разлика е по-голяма разлика – 0,20 mm. Повечето проучвания потвърждават наличието на връзка между ИМТ и тоталния холестерол, като се приема че хиперхолестеролемията има по-важна роля за ИМТ отколкото хипертриглицеридемията (25). Увеличаване на ИМТ се наблюдава дори при деца, засегнати от заболявания на мастната обмяна (26). Връзката между ИМТ и триглицериди е с противоречиви данни (25).

ИМТ при пушачите от изследвания контингент е с по-високи стойности – 0,74-0,84 mm в сравнение с тези при непушачи – 0,74 mm, но разликата е несигнификантна. Липсата на асоциация между ИМТ и митохондопатия в настоящото проучване се обяснява с малкия брой включени пациенти с митохондопатия (n=7), поради което тези резултати нямат статистическа достоверност. Проучванията, изследвали този въпрос показват че пушачите имат сигнификантно по-високи стойности на ИМТ в сравнение с непушачите (17). От значение са интензивността и продължителността на митохондопатието, като това се отразява не само върху стойностите на ИМТ, но и върху степента на прогресия. Установено е увеличение на ИМТ дори сред пасивните пушачи (27).

Средната дебелина на ИМТ при болните със захарен диабет е 0,96-1,99 mm, а при здрави - 0,65-0,69 mm (p<0,001). Подобни резултати са получени и от други автори (17,18,22,28). Средната разлика в дебелината на ИМТ между диабетици и здрави е от 0,05 до 0,08 mm при мъже и при жени. Продължителността на заболяването също е сигнификантно свързана с дебелината на ИМТ.

Данните от настоящото проучване показват че полът не оказва влияние върху ИМТ, като ИМТ при жени е 0,71-0,74 mm, а при мъже - 0,69-0,76 mm. Този резултат е в противоречие с данните от други подобни проучва-

ния, където ИМТ е с по-големи стойности при мъже (29).

В заключение, резултатите от настоящото проучване показват че ИМТ нараства в умерени граници с възрастта, но едновременно с това много други фактори, включително атеросклеротичния процес влияят върху нейното увеличаване. Налице е зависимост между големината на ИМТ и най-често срещаните изменяеми рискови фактори за МСБ – артериална хипертония, захарен диабет и хиперхолестеролемия.

Поради наблюдаваното възрастово влияние, необходимо е възрастово адаптиране на ИМТ стойности, за да се направят по-точни изводи за връзката с атеросклеротичния процес и влиянието на други фактори.

Фактът че увеличението на ИМТ и атеросклеротичните плаки имат следните общи рискови фактори – артериално налягане, захарен диабет, хиперхолестеролемия подкрепя твърдението, че те поне частично са израз на сходен патофизиологичен процес. Най-вероятно увеличаването на ИМТ е ранна неговa проява.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crouse J, Goldbourt U, Evans G et al. Arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. In vivo quantification of carotid arterial enlargement. The ARIC investigators. *Stroke*, 1994, 25, 1354-1359.
2. Ungem-Sternberg A, Traxel W, Schuster C et al. Transcutane Messung altersbedingter Veränderungen der Gefäßelastizität der Arteria carotis communis des Menschen. *Z Kardiol*, 1975, 64, 879-888.
3. Hasen F, Mangell P, Sonesson B et al. Diameter and compliance in the human common carotid artery-variations with age and sex. *Ultrasound Med Biol*, 1995, 21, 1-9.
4. Kelly R, Hayward C, Avolio A et al. Noninvasive determination of age-related changes in human arterial pulse. *Circulation*, 1989, 80, 1652-59.
5. Van Merode T, Hick P, Hoekes A et al. carotid artery wall properties in normotensive and borderline hypertensive subjects of various ages. *Ultrasound Med Biol*, 1988, 14, 563-569.
6. Bilato C, Crow M. Atherosclerosis and the vascular biology of aging. *Aging (Milano)*, 1996, 4, 221-34.
7. Schmidt-Trucksass A, Grathwohl D, Schmid A et al. Structural, Functional and Hemodynamic Changes of the Common Carotid Artery With Age in Male Subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1999, 19, 1091-1097.
8. Howard G, Sharrett A, Heiss G et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC investigators. *Stroke*, 1993, 24, 1297-1304.
9. Persson J, Formgren J, Israelsson B et al. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1994, 14, 261-264.
10. Homma S, Ishii T, Tsugane S et al. Different effect of hypertension and hypercholesterolemia on the natural history of aortic atherosclerosis by the stage of intimal lesions. *Arteriosclerosis*, 1997, 125, 85-95.
11. Salonen R, Salonen J. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Arteriosclerosis*, 1990, 81, 33-40.
12. O'Leary D, Polak J, Kronmal R et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 1992, 23, 1752-1760.
13. Allan P, Mowbray P, Lee A et al. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Stroke*, 1997, 28, 348-353.
14. Homma S, Hirose N, Ishida H et al. Carotid Plaque and intima-Media thickness by b-Mode Ultrasonography in Subjects ranging From young Adults to Centenarians. *Stroke*, 2001, 32, 830-838.
15. Hernandez S, Kroon A, Bostel M et al. Is There a Side Predilection for Cerebrovascular Disease? *Hypertension* 2003, 42, 56-60.
16. Zureik M, Touboul P-J, Bonithon-Kopp C et al. Differential association of common carotid intima-media thickness and carotid atherosclerotic plaques with parental history of premature death from coronary heart disease: the EVA study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1999, 19, 366-371.
17. O'Leary D, Josef F, Polak J et al. Carotid artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*, 1999, 340, 14-22.
18. Salonen R, Salonen J. Determinants of carotid intima media thickness: a population based ultrasonographic study in Eastern Finnish men. *J Int Med* 1991a, 229, 225-31.
19. Bonithon-Kopp C, Scarabin P, Taquet A et al. Risk factor for early carotid atherosclerosis in middle aged French women. *Arterioscler Thromb* 1991, 11, 966-72.
20. Bonithon-Kopp C, Jouven X, Taquet A et al. Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women: a follow-up study. *Stroke*, 1993, 24, 1837-43.
21. Tell G, Howard G, MacKinney W. Risk factors for site-specific extracranial carotid artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound. *J Clin Epidemiol* 1989, 42, 551-9.
22. Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Berr C et al. Relation of intima media thickening to atherosclerotic plaques in the carotid arteries: the vascular aging (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16, 310-6.
23. Poli A, Tremoli E, Colombo A et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis* 1988, 970, 253-61.
24. Wendelhag I, Wiklund O, Wilkstrand J et al. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1992, 12, 70-7.
25. Magyar M, Paragh G, Katona E et al. Serum Cholesterol Have a More Important Role than Triglycerides in Determining Intima-media thickness of the

- Common carotid artery in Subjects Younger than 55 Year of Age. J Ultrasound Med 2004,23,1161-69.
26. Pauciullo P, Ianuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima media thickness of the carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994,14,1075-9.
27. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators, Folsom A, Eckfeldt J, Weitzman S et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke*,1994,25,66-73.
28. Malinow M, Nieto J, Szklo M et al. Carotid artery intimal medial thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults : the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*,1993,87,1107-13. 1200.
29. Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K et al. Relationship between intima-

media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke*, 1998, 29, 1378-82.

Адрес за кореспонденция
Д-р Е. Василева
Клиника по неврология
МБАЛ "Царица Йоанна"
Ул. "Бяло море" 8
София

Оригинални статии

СЪДОВИ ПРОМЕНИ СЛЕД ЛЪЧЕТЕРАПИЯ ПРИ БОЛНИ С МОЗЪЧНОСЪДОВА БОЛЕСТ

Ю. Петрова¹, И. Стайков², И. Търнев¹

¹Клиника по Неврология, УМБАЛ "Александровска Болница" гр.София,

²Клиника по Неврология, УМБАЛ "Царица Йоанна", гр.София

SUMMARY

VASCULAR COMPLICATIONS AFTER RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE

J. Petrova, I. Staikov, I. Turnev

Radiotherapy is often applied at treatment of cancer diseases as well as when there is a postoperative treatment on the occasion of different histological structure of the tumors in the area of the head and the neck. As a side effect of the radiotherapy are the vascular complications. This side effect is important when it concerns the life continuance of the patients as well as worse quality of life they have.

Seven patients have been examined. All of them have a cancer in the area of the head (5 of them men and 2 of them women). The average age of the patients is 56.6 (ranging from 45 to 62). A radiotherapy had been applied following the fraction – like schema. The patients' risk factors had been examined. Doppler sonography, CT, MRI and conventional angiography had been applied. The patients had had transient ischemic attacks and ischemic strokes. The pathogenesis observed in these patients which concerns the available vessels changes is linked with the swollen intima-media thickness and the formation of the atherosclerotic plaques. This leads to occlusive changes of the vasa vasorum which causes ischemia of arterial wall. These are prerequisites enough for carotid arterial damages.

Key words: Radiotherapy, Doppler sonography, transient ischemic attacks, ischemic stroke.

РЕЗЮМЕ

Лъчетерапията е често използвана при лечение на малигнени заболявания, както и при постоперативно продължение на терапията по повод различни по хистологичен строеж тумори в областта на главата и врата. Страничен ефект на лъчетерапията са съдовите усложнения. Този страничен ефект е важен във връзка с преживяемостта на пациентите, както и във връзка с влошаването качеството им на живот.

Изследвани са 7 болни с карцином в областта на главата (5 мъже и 2 жени). Средната възраст на пациентите е 56.6 г. (от 45 г. до 62 г.). При пациентите е прове-

дена лъчетерапия по фракционирана схема. Изследвани са рисковите фактори. Проведени са Доплерова сонография, КТ, МРТ, както и конвенционална ангиография. Пациентите са имали транзиторни исхемични атаки или исхемични мозъчни инсулти. Патогенезата на наличните съдови промени се свързва с увеличената интима-медия дебелина, както и с образуването на атеросклеротични плаки, водещи до оклузивни промени на vasa vasorum и до исхемия на артериалната стена. Това са достатъчни предпоставки за увреда на каротидната артерия.

Ключови думи: Лъчетерапия, Доплер сонография, транзиторна исхемична атака, исхемичен инсулт.

Лъчетерапията е често използвана при лечение на малигнени заболявания както и при постоперативно продължаване на терапията по повод различни по хистологичен строеж тумори в областта на главата и врата. Страничен ефект на лъчетерапията са съдовите усложнения (5,9,17,19). Тези странични ефекти са важни за преживяемостта на болните, както и за влошаването качество им на живот. Влиянието на радиотерапията върху съдовете е описано за първи път през 1899 г. от Gassmann (7).

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследвани са 7 болни. От тях 5 мъже и 2 жени. Средната възраст на пациентите е 56.6 г. (от 45 г. до 62г.). Болните са били диагностицирани в университетски болници. Четирима пациенти са с рак на ларинкса, а трима са с карцином на назофаринкса. При всички пациенти е проведена лъчетерапия. Тя е била по стандартна фракционирана схема. Пациентите са преживели транзиторни исхемични атаки (ТИА) или исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) и са лекувани в неврологични отделения. Проведени са следните изследвания: клиничен и неврологичен преглед, ПКК, мастен профил, КТ, МРТ, МРА, Доплерова сонография.

Доплеровата сонография и ехографията на съдове се проведени по стандартизирана методика (1,3,12,14).

Целта на настоящето проучване беше оценка състо-

янието на каротидните артерии при болни преживели ТИА или ИМИ след лъчетерапия. Това първо проучване по този проблем в нашата страна има и пилотен характер.

РЕЗУЛТАТИ

Проведените Доплерова сонография и ехография на двете каротидни артерии показаха стеноза при един болен, преживял ТИА и стеноза и съответно тромбоза при трима болни с ИМИ. Проведената МР ангиография потвърди резултатите от Доплерсонографското изследване, както и от конвенционалната ангиография. От изследваните рискови фактори намерихме промени само в мастния профил.

При пациентът с ТИА е проведена медикаментозна терапия след прекараните исхемични инциденти. Пациентът с ТИА е получил това усложнение на третата година, докато при болните с ИМИ усложненията са на

тония. Тя увеличава риска от инсулт след лъчетерапия. Не е установена статистическа достоверна връзка между артериалната хипертония, исхемичният инсулт и наличието на пушене. Повечето автори обясняват този факт с неточната статистика на употреба на цигари при тези болни. Повечето от пациентите оперирани за рак на ларинкса са спрели пушенето. Хиперхолестеролемията играе също значителна роля при появата на стенозични артериални промени след лъчетерапия. В публикации на Silverberg и сътр. ролята на хиперхолестеролемията е показана като водещ фактор за появата на каротидни стенози (17). При двамата от нашите болни беше намерена такава.

Лечението на малигнени образувания в областта на главата е ефективно с лъчетерапия. Лъчетерапията индуцира каротидни артериални промени, което е доказано с ангиографски изследвания. Тези промени не са еднакви по цялото протежение на каротидните съдове. Раз-

Табл 1. Изследвани пациенти и резултати от проведените изследвания. Един пациент е с прекаран ИМИ без остатъчна симптоматика преди лъчетерапията.

Болни	ПКК	Мастен профил	Доплерова сонография	КТ	МРТ	Терапия
ТИА- 1	без отклонения	повишен холестерол	една стеноза 70%	Да	Да	Да
ИМИ- 3	без отклонения	повишен холестерол	две стенози 60% две тромбози	Да	Да	Да

четвъртата (един болен) и на петата година (двама болни). При всичките болни диагностицираните стенози са високостепенни (таблица 1).

ОБСЪЖДАНЕ

Дълго време наличието на съдови промени при пациенти след лъчетерапия не е било свързано с възможността за връзка между лъчетерапията и наличният инсулт.

Някои публикации показват чрез хистологично изследване връзка между лъчетерапията и заболяванията на големите съдове. Рискът от ИМИ при лъчетерапевтирани пациенти е показан за първи път в литературата от Elerding и сътр. Той не доказва обаче статистическа значимост при връзката между лъчетерапията и ИМИ (6). В публикации на други автори с проследяване на по-хомогенна група болни лекувани със същите дози на лъчетерапия се намира статистически повишен риск от ИМИ изразен в групата над 60 г. (6,9,12).

Патогенезата при тези пациенти се свързва с увеличената интима-медия дебелина, с образуването на атеросклеротични плаки, водещи до оклузивни промени на *vasa vasorum* и до исхемия на артериалната стена. Тези промени са предпоставки за увреда на каротидната артерия (4,7,10,11,13). Годишният риск е 14 на 1000 пациенти и е за 10 годишен период след лъчетерапията. 90% от ИМИ са на страната на проведената лъчетерапията (2,3). Средният интервал за получаване на мозъчния инсулт е 7 години. При описаните от нас болни това са съответно 2, 4 и 5 години. Това е едно от клиничните доказателства, че лъчетерапията играе ролята на патогенетичен фактор водещ до развитието на атеросклероза на артериалната каротидна стена. Прилаганата доза е от 50 и 66 Gy. Минималната доза за увреда на каротидните артерии е 40 Gy.

Друг рисков фактор при ИМИ е артериалната хипер-

положени са главно в дисталният участък на вътрешната сънна артерия, както и в цервикалните артерии, което е свързано с областта на терапевтична радиация (14). При болни след лъчетерапия по повод на карцином в областта на главата е важно рисковите фактори да се сведат до минимум или отстранят. Това намалява риска, както и при болни без проведена лъчетерапия от ТИА или ИМИ (9,11).

Терапевтичното мнение за поведение при високостепенните каротидни стенози, както при нашите болни така и в литературата е перкутанна транслуминална ангиопластика, каротидна ендартеректомия и бай-пас хирургия (12,16). Тези техники при пациентите след лъчетерапия са по-трудни в сравнение с болните от останалата популация имащи подобни съдови промени поради артериална и периартериална склероза. В литературата се съобщават различни усложнения: инфекции, изпускане на анастомоза, рестеноза и др. На двамата от нашите пациенти беше проведена каротидна ендартеректомия в Неврохирургична клиника при Александровска болница. Резултатите от постоперативното наблюдение не показаха усложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шомеков П. Доплерова сонография на екстракраниалните и периферни артерии и вени. Лугер прес 1998 г., София.
2. Cestari D., Weine D., Panageas A. et al. Stroke in patients with cancer: Incidence and etiology. *Neurology* 2004; 62:2023-2030.
3. Cheng. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:517-521.
4. Conomy J., Kellermeyer R. Delayed cerebrovascular consequences of therapeutic radiation: A clinicopathologic study of a stroke associated with radiation-related carotid arteriopathy. *Cancer* 1975; 36:1702-1708.
5. Doll D., Ringenberg Q., Yarbrow J. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *J. Clin Oncol* 1986; 4:1405-1417.
6. Elerding S., Fernandez R., Grotta J. et al. Carotid artery diseases following external cervical irradiation. *Ann Surg* 1981; 194:609-615.
7. Gassmann A. Zur histology der roentgenulcera. *Fortschr Geb Roentgenstr* 1999; 2:199-207.
8. Graus F., Rogers L., Posner J. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1978; 137.

9. Haynes J., Machtay M., Weber R. et al. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation. *Laryngoscope* 2002; 112:1883-1887.
10. Fonkalsrud E., Sanchez M., Zerubavel R. et al: Serial changes in arterial structure following radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145:395-400.
11. Kashyap V., Moore W., Quinones-Baldrich W. Carotid artery repair for radiation-associated atherosclerosis is a safe and durable procedure. *J.Vasc.Surg* 1999; 29:90-96.
12. Dorresteijn L., Kappelle A., Boogerd W., et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J of Clin Oncology* 2002; 1:283-288.
13. McCready R., Hyde G., Bivins B. et al. Radiation-induced arterial injuries. *Surgery* 1983; 93:306-312.
14. Moritz MW., Higgins RF., Jacobs JR. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 1990; 125:1181-1183.
15. Murros K., Toole J. The effect of radiation on carotid arteries: A review article. *Arch Neurol* 1989; 46:449-445.

16. Pettersson F., Swenberg J. Atherosclerotic occlusive disease after radiation for pelvic malignancies. *Acta Chir Scand* 1990; 156:367-371.
17. Silverberg G., Britt R., Goffined. Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer* 1978; 137:130-137.
18. Taylor P., Cooper G., Sarkar T. Upper-limb arterial disease in women treated for breast cancer. *Br. J. Surg* 1995; 82:1089-1091.

Адрес за кореспонденция:

д-р Юлия Петрова, д.м.

Главен асистент към Клиника по Неврология

УМБАЛ "Александровска Болница"

ул. Георги Софийски 1

София

Оригинални статии

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ СЪДОВИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ

Л. Трайков^{1,2}, С. Бодук², Ф. Болер², А. Смаз³

¹Катедра по неврология - МУ, София;

²ИНСЕРМ, Париж, Франция;

³Болница Нотр Дам де Бон Секур, Париж, Франция

SUMMARY

NEUROPSYCHOLOGICAL STUDY IN VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT

L. Traykov, N. Raoux, A-S. Rigaud, F. Boller

In recent years, practical as well as theoretical considerations have engendered a strong interest in recognizing vascular dementia (VaD) at a very early stage. Recent study suggested that onset of VaD is preceded by a phase known as vascular cognitive impairment (VCI). Persons who experience this condition have a cognitive impairment related to cerebrovascular disease (CVD).

The objective of this study was to examine the pattern of neuropsychological impairment in patients with VCI.

Study subjects were selected among patients who sought consultation at the Bon Secours Geriatric Day Care Hospital in Paris, because of memory problems or other symptoms of cognitive deterioration. We investigated 20 VCI subjects (MMSE=28.2±1.7) and 25 normal controls (NC) (MMSE=29.2±0.6). All subjects were assessed with detailed neuropsychological battery designed to measure memory, language, visuospatial functions and attention/executive functions.

VCI patients had a significantly worse scores on free recall ($p < 0.05$) and normal recognition of the Free and Cued Selective Reminding Test than NC. Furthermore, VCI had lowest performance on Verbal fluency, TMT A and B, Similarities and on Modified Card Sorting Test ($p < 0.05$ to $p < 0.00001$).

Despite the comparable global cognitive functioning, the findings show more impaired retrieval from long term storage in VCI than in NC. Moreover, the data indicate that VCI patients had additional problems with abstract thinking, response inhibition, switching and cognitive flexibility, which encompass various aspects of executive function. This suggest that VCI may be identified by using a more detailed procedure for the assessment of executive functions and free recall.

Key words: dementia, early diagnosis, vascular cognitive impairment, neuropsychology.

РЕЗЮМЕ

В последните години, редица клинични и теоретични предпоставки предизвикват особен интерес около диа-

нозата на съдовата деменция (СД) в най-ранните ѝ стадии. Неотдавна се предложи понятието Съдово Когнитивно Нарушение (СКН), за разграничаване на СД в предементния стадий. Тези болни имат когнитивни нарушения в резултат на МСБ.

Целта на настоящото проучване е изясняване на когнитивния профил при съдово когнитивно нарушение (СКН).

Изследваните болни са подбрани между лицата консултирани в болницата Нотр Дам де Бон Секур (Париж) по повод на паметови проблеми или други симптоми на когнитивно нарушение. Включени са 20 болни страдащи от СКН (MMSE=28.2±1.7) и 25 клинично здрави лица (MMSE=29.2±0.6). Всички лица са оценявани с подробна невропсихологична батерия за изследване на памет, реч, зрително-пространствени функции и внимание/екзекутивни функции.

Анализът показва, че болните със СКН имат значимо по-ниски стойности при свободното припомняне на FCSRT ($p < 0.05$) в сравнение с контролната група, при нормално разпознаване. В допълнение, болните имат по-ниска успеваемост при Verbal fluency, TMT A и B, Similarities и при Modified Card Sorting Test ($p < 0.05$ до $p < 0.00001$).

Въпреки еднаквата успеваемост при общата когнитивна оценка, резултатите показват нарушено припомняне от дългосрочния паметов склад при СКН в сравнение с контролните лица. В допълнение, данните сочат че болните със СКН имат нарушения в абстрактното мислене, инхибирането на неадекватни отговори, превключваемостта и когнитивната флексибилност, които отразяват различни аспекти на екзекутивните функции. Това предполага, че СКН може да бъде диагностицирано с по-подробно изследване включващо оценка на екзекутивните функции и свободното припомняне.

Ключови думи: невропсихология, ранна диагноза, съдова деменция.

Мозъчносъдовата болест (МСБ) е втората по честота причина, след болестта на Алцхаймер (БА), за възникване на деменция при лицата от третата възраст. В последните години редица клинични и теоретични пред-

поставки предизвикаха особен интерес около ранната диагноза на съдовата деменция (СД).

Когнитивните нарушения при МСБ подлежат на лечение в някои случаи, като са възможни и превантивни медикаментозни намеси (6). Тези възможности подчертават значението на ранната и прецизна диагноза на СД. Ако целта ни е да разграничим пациентите с начални форми на СД, то съществуващите диагностични критерии имат значителни недостатъци.

На първо място, настоящите критерии изискват "значим по своята тежест когнитивен дефицит", което означава, че с тяхна помощ биха били диагностицирани само пациенти с вече значима мозъчна увреда, а не тези с началните форми, при които би могла да бъде осъществена ефикасна вторична превенция (1,12). Втори основен недостатък е вида на когнитивното нарушение, като паметовият дефицит е приет за задължителен белег в патерна на когнитивна увреда. Съществуващите данни обаче сочат, че когнитивният синдром при МСБ е доминиран по-скоро от нарушение в езекутивните функции (2,10). По този начин пациентите с незначими паметови нарушения ще останат извън критериите за съдова деменция.

По аналогия с проучванията посветени на прехода между нормалното стареене и най-ранните признаци на БА (9), неотдавна беше предложено понятието Съдово Когнитивно Нарушение (Vascular Cognitive Impairment, VCI) (3), за разграничаване на СД още в предементния стадий. Необходими са редица проучвания за уточняване на невропсихологичните нарушения в тази фаза, за да могат по-прецизно да бъдат дефинирани диагностичните критерии за тази форма на МСБ.

Целта на настоящото проучване е изясняване на когнитивния профил при съдово когнитивно нарушение (СКН). Проучването е проведено с добре диагностицирани недементни болни с когнитивни нарушения в резултат на МСБ. Използвани са за пръв път, специално предложени за целта на това проучване, критерии.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Проучването е проведено в болницата Нотр Дам де Бон Секур (Париж, Франция) при 20 болни страдащи от съдово когнитивно нарушение (СКН) и при 25 клинично здрави лица.

Диагнозата е поставяна въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография (СТ) и/или магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка. Скрининговата скала Mini Mental State (MMS) е използвана за оценка на общия когнитивен капацитет. Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина, кръвна захар, серумни електролити, чернодробни и бъбречни проби, тестове за тиреоидна функция, серумно ниво на В12 и фолати, VDRL и ЕКГ. Анамнестичните данни за соматични, неврологични и психиатрични заболявания са получавани както от самите болни, така и от членове на семействата им или от други лица, които се грижат за тях.

Болните страдащи от СКН (10 мъже и 10 жени) са диагностицирани въз основа на диагностични критерии, предложени специално за целта на това проучване.

Болните със СКН отговарят на критериите за ЛКН, като в точка "а" нарушението в паметта е заместено с нарушение в която и да е когнитивна област. С тази промяна критериите добиват следния вид: (а) субективно и обективно нарушение в която и да е когнитив-

на област; (б) нормални ежедневни дейности; (в) нормален общ когнитивен капацитет; (г) липса на деменция. Освен това, като най-вероятна причина за когнитивния дефицит се приема МСБ. Тези критерии нямат за цел да включат всички болни, при които МСБ води до когнитивни нарушения, а се отнасят само до болни, при които те се дължат на "заболяване на малките съдове".

Главните включващи критерии, които показват наличието на МСБ са: артериална хипертония; неврологични белези; наличие на данни за МСБ от невроизобразяващото изследване (МРТ данни за единични или множествени лакунарни подкорови инфаркти, не включващи тези с предна таламична локализация). В допълнение, включването в тази група се подкрепя от следните второстепенни критерии: анамнезата за сърдечно заболяване и/или "малък" инсулт; остро начало, стъпаловидна еволюция, или флукутация на когнитивното нарушение; емоционална инконтинентност.

Данните от невропсихологичните тестове в групата болни е сравнявана с тези на контролна група съставена от клинично здрави лица (19 мъже и 6 жени), които отговарят по възраст и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично или психиатрично заболяване и скрининговото невропсихологично изследване не показва нарушение на когнитивните им функции. Всички лица са от френски произход.

Когнитивните функции при болните и при групата от здрави контроли са оценявани с батерия съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Паметта е изследвана с: Digit Span (forward) от Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) и Corsi Block Tapping Test за оценка съответно на краткосрочна вербална и невербална памет, както и с Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) за оценка на вербална епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разпознаването. Езекутивните функции са изследвани с: Trail Making Test – А (ТМТ-А) и В (ТМТ-В), при които се оценява броя на правилно свързаните точки; Modified Card Sorting Test (MCST), при който се оценява броят на завършените категории и на персеверациите; Verbal Fluency (категории животни, плодове, зеленчуци), при който се оценява общият брой елементи и персеверации в трите категории; Similarities субтест от WAIS.

Характеристиките на включените групи са представени на таблица 1. Образованието е оценявано както в предишните проучвания с тристепенна скала. Разликите между трите групи във възрастта, образованието, резултатите от MMS и от невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на non paired t-test.

Таблица 1 Характеристики на включените групи

Характеристика	СКН (n=20)	Контроли (n=25)
Пол (Ж/М)	10/10	19/6
Възраст	81.8 (5.6)	80.4 (5.8)
Образование/3	1.9 (0.7)	2.0 (0.8)
ЕИД/8	7.5 (0.5)	7.9 (0.2)
MMS/30	28.2 (1.7)	29.2 (0.6)

СКН = съдово когнитивно нарушение;

ЕИД = ежедневни инструментални дейности; MMS = Mini Mental State.

Данните са средно аритметични (SD).

Таблица 2: Резултати от невропсихологичните тестове

	Контроли	СКН	p <
Памет			
Digit Span	5.9 ± 1.0	5.3 ± 0.1	0.064
Corsi Test	5.1 ± 0.7	4.2 ± 0.6	0.0001
Екзекутивни функции			
Trail Making Test A	25.0 ± 0	24.0 ± 1.6	0.002
Ментален контрол	12.7 ± 0.7	12.6 ± 0.8	0.59
Trail Making Test B	23.9 ± 2.4	14.9 ± 6.9	0.00001
MCST (категории)	5.8 ± 0.4	2.5 ± 1.7	0.00001
Similarities	10.7 ± 1.2	8.7 ± 2.6	0.02
Verbal Fluency (общ сбор)	48.6 ± 8.9	30.9 ± 7.5	0.00001
Реч			
BNT	14.0 ± 1.15	13.65 ± 1.0	0.29
Token test	33.0 ± 2.84	31.95 ± 2.4	0.21
Конструктивен праксис			
	8.1 ± 0.81	7.5 ± 1.2	0.06

Данните са средно аритметични + SD. (t-test; p<0.05).

MCST = Modified Card Sorting Test; BNT = Boston Naming test.

Резултатите от проведеня анализ не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта, образователния ценз, резултатите от MMS и скалата за изпълнение на ЕИД.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от невропсихологичното изследване при болните с СКН и при здравите контроли са представени на таблица 2. Анализирането на данните с t-test показва значими разлики при част от тестовете (p < 0.05 до 0.0001, Табл. 2).

При паметовите тестове, анализът показва, че болните имат значимо по-ниски стойности предимно при свободното, както непосредствено, така и отдалечено припомняне на FCSRT в сравнение с контролната група. Улесненото припомняне значимо подобрява общото припомняне, като то достига нормални стойности. Разпознаването при болните със СКН е идентично с това на

здравите контроли. Краткосрочната памет оценявана с Corsi test е значимо нарушена при болните в сравнение с контролите, докато цифровият обхват е в нормални граници.

По отношение на тестовете, които изследват различни аспекти на вниманието и екзекутивните функции, сравнението показва значими разлики между двете групи при TMT-A и B, Similarities субтестта, както и броя категории при MCST и Verbal Fluency. Що се отнася до вида и количеството на персеверациите, болните със СКН допускат значимо повече персеверации при MCST, докато при категориалната вербална флуидност, броят на персеверациите е в норма.

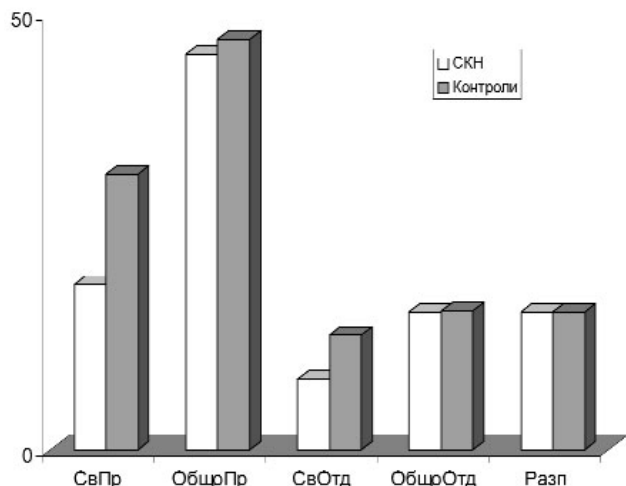
По отношение на тестовете, оценяващи речевите способности (BNT и Token test), анализът на данните показва липса на значими разлики между болните и здравите контроли. Тестът, оценяващ категориалната вербална флуидност, показва значимо по-нисък резултат при болните, но броят на персеверациите е в нормални граници. Задачите, оценяващи конструктивния праксис, също не показват различия между двете изследвани групи.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от това проучване показват, че болните със СКН имат значимо нарушение в свободното припомняне, значително по-добро улеснено припомняне и почти нормално разпознаване. Болните се възползват още по-добре от улесненото припомняне, до степен, че общото припомняне при тях е в нормални граници, а разпознаването е идентично с това на здравите контроли.

Когнитивният дефицит е доминиран предимно от нарушения в системите на вниманието (предимно разпределеното внимание) и екзекутивните функции (изработване на стратегии; взимане на решение; инхибиране на неадекватните за случая, разсейващи решения; както и оценката на обратната връзка за качеството и последователността на извършените операции).

В допълнение на паметовия дефицит и дисекзекутивния синдром, се наблюдава специфичен профил на броя и вида на персеверациите. Болните допускат значимо повече персеверации при тестовете за оценка на екзекутивни функции, отколкото при тестовете, оценяващи семантичните знания. Краткосрочната невербална па-



Фигура 1. Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) при пациенти със съдово когнитивно нарушение (СКН) в сравнение с контролна група: СвПр = свободно припомняне, ОбщПр = общо припомняне (свободно и улеснено), СвОтд = свободно отдалечено припомняне, ОбщОтд = общо отдалечено припомняне, Разп = разпознаване.

мет и вербалната флуидност са значимо нарушени при болните.

В съгласие с голямата част предишни проучвания (7,11,15), резултатите от настоящото изследване установяват нарушение на епизодичната памет и при СКН. Трябва да отбележим обаче, че повечето проучвания, изследващи паметовото функциониране, използват единствено тестове за свободно припомняне. В настоящото изследване е използван FCSRT, който дава възможност за оценка на свободното припомняне, улесненото припомняне и разпознаването. Данните сочат при болните с когнитивен дефицит в резултат на МСБ, тежко нарушение в свободното припомняне, много по-слабо в улесненото припомняне и почти нормално разпознаване, в сравнение с контролите. Този дефицит би могъл да се приеме не толкова като дефицит в кодирането, а като нарушение предимно в припомнянето, или по-точно в изработването на стратегии за търсене в паметовия склад, тъй като болните са значително улеснени при наличие на семантично подпомагане.

Логично би било да интерпретираме резултатите във връзка с патоанатомичните лезии, наблюдавани при този тип болни (5). Ишемичните мозъчни лезии при увреда на малките съдове (артериоли и капиляри), или т.н. "small-vessel's disease", се локализиращ предимно в базалните ганглии, подкоровото и перивентрикулярно бяло мозъчно вещество (12). Морфологичният субстрат включва единични малки инфаркти, лакунарен статус и левкоарайоза. Главните характеристики, които показват наличието на МСБ при болните със СКН са: артериална хипертония и наличие на МРТ данни за единични или множествени лакунарни подкорови инфаркти. В последните години, в литературата се появиха съобщения за корелативни проучвания, посветени на когнитивния дефицит и мозъчните лезии при хипертоници. С помощта на МРТ, беше показано, че значителен процент от пациентите с дългогодишна хипертонична болест, имат изразени увреди на подкоровото и перивентрикулярно бяло мозъчно вещество (13). Следващи проучвания показват, че докато хипертонично болните без мозъчни лезии и клинично здравите лица имат почти еднаква успеваемост на невропсихологичните тестове, то хипертонично болните с мозъчни лезии показват значим когнитивен упадък и при това с ясна степенна зависимост помежду им (14). Доказа се, че морфологичният субстрат на хиперинтензивните T2 сигнали визуализирани с МРТ, отговаря предимно на демиелинизация, артериолосклероза и лакунарни инфаркти.

Резултатите за нарушение предимно в свободното припомняне, в съчетание с дефицит при тестовете за оценка на егзекутивни функции, са в съгласие с проучванията, подчертаващи значението на фронто-субкортикалните дисфункции при подкорова СД (4,16). В допълнение, са налице значими разлики и при всички тестове, които се приемат като изключително подходящи за изследване на егзекутивни функции, като ТМТ-А и В, MCST и Similarities.

По отношение на назоваването и разбирането, в съг-

ласие с други автори (8,17), резултатите не показват значими разлики между болните и здравите контроли. Тези данни са в съгласие с нашата хипотеза за подкорова локализация на лезиите, която не предполага речеви нарушения.

В заключение, настоящото проучване показва, че когнитивният профил при подкорова СКН без наличие на гементен синдром, включва нарушения в свободното припомняне, както и дефицит в способността за разрешаване на проблеми, концептуализацията и конкурентното манипулиране на информация, които отразяват различни аспекти на егзекутивните функции и се свързват със синдрома на фронто-субкортикална деменция.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
2. Boller, F., Traykov, L. Classification and diagnosis of dementias. In: Dementias: Biological basis and clinical approach to treatment. Expert in Neuroscience Series (S. Govoni, C.L. Bolis, M. Trabucchi, eds), Milan, Springer-Verlag, 1999, 51-76.
3. Bowler, J.V., Steenhuis, R., Hachinski, V. Conceptual background to vascular cognitive impairment. Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 1999, Suppl 3, 30-37.
4. Cummings, J.L. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1995, 769, 1-13.
5. Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., Roman, G.C., Chui, H., Desmond, D.W. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J. Neural. Transm., Suppl 2000, 59, 23-30.
6. Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wallin, A., del Ser, T., Pantoni, L. Is subcortical vascular dementia a clinical entity for clinical drug trials? Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 1999, 13, S3, 66-68.
7. Lafosse, J.M., Reed, B.R., Mungas, D., Sterling, S.B., Wahbeh, H., Jagust, W.J. Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. Neuropsychology, 1997, 11, 514-22.
8. Looi, J.C., Sachdev, P.S. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. Neurology, 1999, 53, 670-678.
9. Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., Winblad, B. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch. Neurol., 2001, 58, 1985-1992.
10. Ransmayr, G. Difficulties in the clinical diagnosis of vascular dementia and dementia of the Alzheimer. J. Neural. Transm., 1998, 53, 79-90.
11. Rao, R., Howard, R. Vascular dementia: dead or alive? Int. J. Geriatr. Psychiatry, 1998, 13, 277-284.
12. Roman, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti, T., Cummings, J.L., Masdeu, J.C., Garcia, J.H., Amaducci, L., Orgogozo, J.M., Brun, A., Hofman, A., Moody, D.M., O'Brien, M.D., Yamaguchi, T., Graffan, G., Drayer, B.P., Bennett, D.A., Fisher, M., Pajean, A.K., Bell, M.A., DeCarli, C., Culebras, A., Korczyn, A.D., Bogousslavsky, J., Hartmann, A., Scheinberg, P. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies (Report of the NINDS-AIREN International Workshop). Neurology, 1993, 43, 250-260.
13. Schmidt, R., Fazekas, F., Offenbacher, H., Lytwyn, H., Blemat, B., Niederkorn, K., Horner, S., Payer, F., Freidl, W. Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. Arch. Neurol., 1991, 48, 417-420.
14. van Swieten, J.C., Geyskes, G.G., Derix, M.M., Peck, B.M., Ramos, L.M., van Latum, J.C., van Gijn, J. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. Ann. Neurol., 1991, 30, 825-830.
15. Tei, H., Miyazaki, A., Iwata, M., Osawa, M., Nagata, Y., Maruyama, S. Early-stage Alzheimer's disease and multiple subcortical infarction with mild cognitive impairment: neuropsychological comparison using an easily applicable test battery. Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 1997, 8, 355-358.
16. Traykov, L., Boller, F. Patterns of cognitive dysfunction in dementia. In: Dementia: A multidisciplinary approach (C. Mangone, R. Allegri, R. Arizaga, J. Ollari, eds), Buenos Aires, Ediciones Sagitario, 1997, 313-328.
17. Traykov, L., Baudic, S., Thibaudet, M.C., Rigaud, A.S., Smaghe, A., Boller, F. Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2002, 14, 26-32.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р А. Трайков, дм,

МБАЛ "Александровска",

Неврологична клиника, ул. "Св. Георги Софийски" 1, София 1431

Оригинални статии

КОМБИНИРАНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ДЕРМАТОМНИ И ТИБИАЛНИ СОМАТОСЕНЗОРНИ ЕВОКИРАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ОЦЕНКАТА НА ЛУМБОСАКРАЛНАТА СПИНАЛНА СТЕНОЗА

Костов К., Петров Ив., Иванова Ив.

Медицински институт – МВР, София

SUMMARY

ATYPICAL VARIANTS OF GUILLAIN-BARRE SYNDROMESUMMARY

COMBINED STUDY ON DERMATOME AND TIBIAL SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS IN THE ASSESSMENT OF LUMBOSACRAL SPINAL STENOSIS

K. Kostov, Iv. Petrov, Iv. Ivanova

Up to now lumbosacral spinal stenosis (LSSS) has been diagnosed mainly clinically and through confirmation by nerve-imaging methods. As it is a neurocompressive disease of the nerve roots causing delayed nerve transfer similar to that at other compressive tunnel syndromes, the neurophysiological approach to the diagnosis would be the most adequate one. The combined test of somatosensory evoked potentials (SEPs) of n. tibialis and lumbosacral dermatomes provides this possibility. The method was implemented on 56 patients (39 men and 17 women), mean age 57 years (36 – 65 years) with clinical signs of bilateral root injury, but without pelvic reservoir disturbances and without classic symptoms of acutely developed syndrome of cauda equina. Twelve patients had clinically expressed symptoms of LSSS. All patients underwent EMG and following nerve-imaging test. In 34 (91.8%) of 37 patients where the nerve-imaging test verified LSSS, electrophysiological data for multiple root injury were found by dermatomal somatosensory evoked potentials (DSEPs), and in 31 (83.8%) of them DSEPs abnormalities were combined with bilateral abnormal tibial SEPs. EMG found abnormality for radiculopathy of more than two roots of these patients. The difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.1$; $0.05 > p(\chi^2) > 0.01$).

Those results suggest that the combined testing of SEPs of the tibial nerve and DSEPs is valuable and reliable electrophysiological technique for diagnosis, functional assessment and documentation of LSSS.

Key words: somatosensory evoked potentials (SEPs); dermatomal somatosensory evoked potentials (DSEPs); lumbosacral spinal stenosis (LSSS).

РЕЗЮМЕ

До настоящият момент лумбосакралната спинална стеноза (ЛССС) се диагностицира основно клинично и с потвърждение от невроизобразяващите методи. Тъй като тя е хронично компресивно заболяване на нервните коренчета водещо до забавяне на нервното провеждане, аналогично на това при останалите компресивни “тунел” синдроми, неврофизиологичният подход към диагнозата би бил най-подходящ. Комбинираното тестване на СЕП от n.tibialis и лумбосакралните дерматому доставя тази възможност. Методиката е приложена при 56 пациента (39 мъже и 17 жени), на средна възраст 57г. (от 36 до 65 г.), с клинично проявени симптоми на двустранна коренчева увреда, но без тазово резервоарни нарушения и без класически симптоми на остро развил се синдром на кауда еквина. Дванадесет от пациентите са с клинично проявени симптоми на ЛССС. При всички пациенти е осъществена ЕМГ и впоследствие невроизобразяващо изследване. При 34 (91.8%) от 37 пациента

при които невроизобразяващото изследване верифицира ЛССС, чрез ДСЕП са установени електрофизиологични данни за множествено коренчево засягане, като при 31 (83.8%) от тях, ДСЕП абнормностите са съчетани с двустранно абнормни тибиялни СЕП. ЕМГ установи данни за радикулопатия на повече от 2 коренче при 18 от тези пациенти. Разликата е статистически значима ($\chi^2=5.1$; $0.05>p(\chi^2)>0.01$).

Тези резултати предполагат, че комбинираното тестване на СЕП от тибиялният нерв и ДСЕП е ценна и надеждна електрофизиологична техника за диагноза, функционална оценка и документиране на ЛССС.

Ключови думи: соматосензорни евокирани потенциали (СЕП); дерматомни соматосензорни евокирани потенциали (ДСЕП); лумбосакрална спинална стеноза (ЛССС).

УВОД

Комбинираното изследване на соматосензорните потенциали (СЕП) след стимулация на n.tibialis и отделните лумбосакрални дерматому (ДСЕП) дава информация за установяване и оценка на лумбосакралната спинална стеноза (ЛССС) както изследването на нервната проводимост при периферно нервните “тунел” синдроми. През 1956 г. Simpson описва абнормностите в провеждането по n. medianus при карпалния тунел синдром (11). Преди това “акропарестезията” е била диагностицирана въз основа само на клиничните симптоми. След доказването, че проводимостта по нерва през карпалния канал е забавена, диагностицирането на заболяването става електрофизиологично, значително по-рано от изявата на типичната клинична картина и въз основа на резултатите от електромиографското изследване се преценява кои пациенти са подходящи за оперативна декомпресия. Подобно на това до настоящият момент ЛССС, първоначално позната като “псевдоклаудикацио”, се диагностицира основно клинично и с потвърждение от невроизобразяващите методи, въпреки че тя е хронично компресивно заболяване на нервните коренчета и неврофизиологичният подход към диагнозата е по-подходящ.

КЛИНИКА НА ЛССС

Симптомите и признаците на ЛССС са разнообразни и най-често се проявяват през 6-то десетилетие. Най-честото оплакване са болките в кръста и краката които са влошават при ходене. Почивката, навеждането на тялото напред и сядането, облекчават болката. Усещането за тежест и слабост в краката е често оплакване. Засилването на симптомите често е свързано с екстензия в лумбалния отдел на гръбначния стълб която води до намаляване на напречния диаметър на спиналния канал (13). Симптомите на ЛССС са свързани с анатомичната и локализация, степента на изразеност и типа на увредените нервни влакна: сензорни, моторни или и двата вида. Налице е пределекционно засягане на сетивните влакна поради тяхното по-периферно разположение в кауда еквина (16). Често обаче, анамнезата и клиничната

Таблица 1. Места на разполагане на стимулиращите електроди за ДСЕП

Дерматом	Катод	Анод
L3	На 45° латерално и проксимално от анода	По срединната линия на 10 см. над горния ръб на пателата
L4	На 6 см. дистално от долния ръб на пателата върху медуалната повърхност на тибията	Непосредствено дистално
L5	На 3.5 см. назад от гънката между 1 и 2 пръст	Непосредствено дистално
S1	На 3.5 см. назад от метатарзалната става на 5 пръст върху външния ръб на ходилото	Непосредствено дистално

находка са с ниска диагностична стойност и това е в ранните стадии на заболяването, когато пациентите не се представят с класическите симптоми.

АССС най-често е на няколко нива и е централна по локализация. Възможна е и АССС на едно ниво, която също може да бъде централна, латерално рецесусна, или фораменална (7). Трябва да се отбележи, че миелографията самостоятелно има по-малка диагностична стойност от компютърната томография (КТ) и магнитно резонансната томография (МРТ) и често пропуска латералната рецесусна стеноза. Коректното диагностициране на АССС само чрез МРТ е трудно и понякога невъзможно защото МРТ може да даде фалшиво положителни находки. В последни проучвания само 36% от 98 здрави доброволци, подложени на МРТ, имат нормална находка на всички лумбосакрални нива, а 38% имат многоетажни бляджинг дискове и/или дискови протрузии (5). Така електродиагностичните изследвания като ЕМГ и ДСЕП, с по-голямата сензитивност на ДСЕП поради периферната локализация на аферентните влакна, могат да бъдат полезни при определянето дали анатомичните находки от невроизобразяващите методи са клинично значими. Чрез използване на СЕП и ДСЕП техниките може да се направи разлика между болката свързана с дегенеративно заболяване на лумбалния гръбнак и тази свързана с АССС.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

С цел да се установи стойността на ДСЕП и СЕП в ранната диагноза на АССС изследвахме 56 пациента (39 мъже и 17 жени), на средна възраст 57 г. (от 36 до 65 г.), с клинично проявени симптоми на двустранна коренчева увреда, но

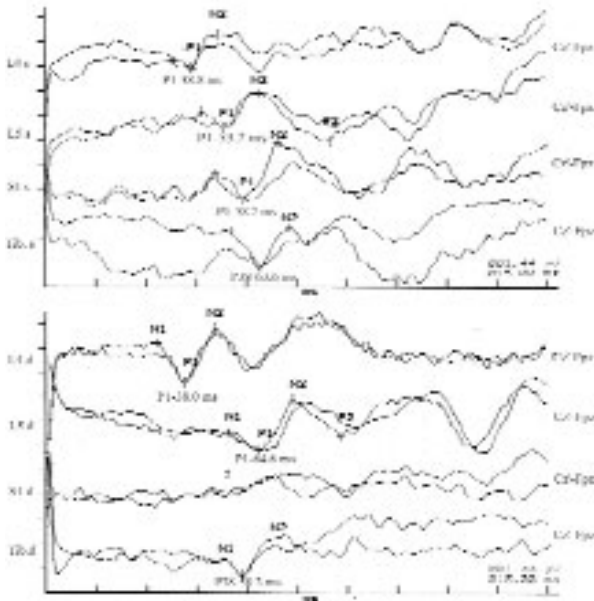
без тазово резервоарни нарушения и без класически симптоми на остро развил се синдром на кауда еквина. Дванадесет от пациентите са клинично проявени с типични симптоми на АССС. При всички е осъществена ЕМГ и впоследствие невроизобразяващо изследване (МГ, КТ и/или МРТ).

МЕТОД

Използван е апарат Nicolet CA-2000. Записите са осъществени в будно състояние на пациента, максимално отпуснат с отворени очи. Температурата на крайниците бе в рамките на 29 – 33 °С по време на изследването. Стимулацията е осъществена с повърхностен стимулиращ електрод с диаметър на дисковете 9 мм. и разстояние между тях 30 мм. Анода е поставян дистално от катода. Прилагани са постояннотокови правоъгълни импулси с продължителност 0.1 ms. и честота 2.7 Hz за p.tibialis и ДСЕП. Интензитетът на стимула е 2.5 пъти над сетивния праг, но не повече от 30 mA за ДСЕП и достатъчен да предизвика видима, минимална мускулна контракция за p.tibialis. Местата за нанасяне на стимула за отделните дерматомни са дадени в Таблица 1. За СЕП, тибиялният нерв е стимулиран непосредствено зад медуалния малеол. Два пъти по 500 стимула са осреднявани от всяка стимулирана модалност, за репликация на вълновите форми, с цел верифициране на тяхната постоянност. Регистрацията е осъществявана със сребърни, чашковидни ЕЕГ електроди с диаметър 10 мм., фиксирани с електродна паста към почистената кожа. Записващият електрод (-) е поставян в точката Cz' (на 2 см. зад Cz по 10-20 международната ЕЕГ система), а референтният в точката Fpz. Използвана е широчина на лентата от 1 до 250 Hz при епоха 150 ms.

Таблица 2. Резултати от неврофизиологичните и невроизобразяващите изследвания

ДСЕП и СЕП	
С данни за типична АССС	38(67.8%)
С данни за вероятна АССС	3 (5.4%)
С данни за абнормност в 1 или 2 лумбосакрални коренчета	11(19.6%)
Пациенти с нормални ДСЕП и СЕП	4 (7.2%)
ЕМГ	
С данни за увреда на повече от 2 коренчета	22 (39.3%)
С данни за увреда на 1 или 2 коренчета	26 (46.4%)
Нормална ЕМГ	8 (14.3%)
Невроизобразяващи изследвания	
С данни за АССС	37(66.0%)
Следоперативен арахноцит	4 (7.2%)
ТВС спондилит	1 (1.8%)
Епидурит	1 (1.8%)
С данни обясняващи ангажирането на 1 или 2 коренчета	11(19.6%)
Нормална находка	2 (3.6%)



Фиг. 1а. Типичен за АССС ДСЕП и СЕП запис при пациент на 51 г. с клиника на “псевдоклаудикация”. Абнормно удължени, недобре конфигурирани, нискоамплитудни корови потенциали след стимулация на n.tibialis двустранно. Липсващ коров потенциал от S1 в дясно, абнормно удължен в ляво, абнормно удължен потенциал от L5 в дясно с разлика м/у контралатералния потенциал от 11.4 ms. Нормални латенции на първия позитивен пик на потенциалите от L4 двустранно, но потенциала в ляво е недобре конфигуриран.

Измервана е абсолютната пикова латенция на първия позитивен пик на коровия потенциал (P38 след стимулация на n.tibialis и съответно P1 за ДСЕП). Амплитудата на потенциала е измервана от най-ниската точка на първия позитивен пик до пика на N2.

Все още няма единодушно мнение в литературата за оценка на ДСЕП абнормностите. Критериите които сме използвали се базират на лабораторният опит, нормативните данни за нашата лаборатория и тези публикувани в литературата (1, 2, 3, 12). За абнормна латенция е приемана тази която надхвърля 2.5 СД или повече от 3.5 ms разлика с контралатералния пик. Абнормнос-

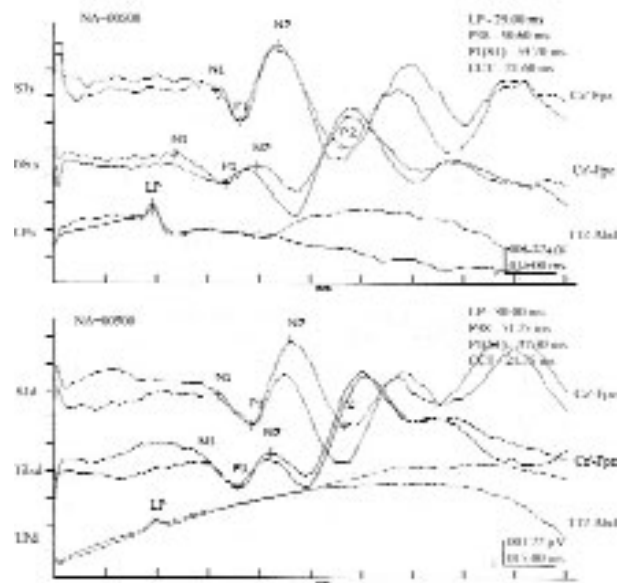


Фиг. 16. МРТ при същият пациент.

ти в амплитудата са дефинирани когато P1/N2 амплитудата е по-малка от 0.2 μ V, или по-малко от 1/3 от контралатералната. За типична за АССС находка приемаме двустранно патологични СЕП и поне 2 абнормни записа от ДСЕП, за вероятна поне 3 абнормни записа от ДСЕП при нормални или едностранно абнормни тибиялни СЕП.

РЕЗУЛТАТИ

Типични електрофизиологични данни за спинална стеноза (двустранно абнормни СЕП в съчетание с двустранно абнормни ДСЕП, Фиг. 1а.) установяваме при 38 от пациентите. При 31 от тях АССС е потвърдена от невроизобразяващото изследване, при 4 са установени МРТ данни за постоперативен арахноидит, при 1 туберкулозен спондилит, при 1 епидурит след спинална анестезия. При един от пациентите с електрофизиологични данни за АССС не бе установена патология от невроизобразяващото изследване. (фиг. 2)



Фиг. 2. СЕП след стимулация на n.tibialis и ДСЕП след стимулация на S1 дерматом в ляво (горна графика) и дясно (долна графика) при мъж на 50 г. Абнормно пролонгирани латенции на лумбалния потенциал (LP) и P38 двустранно Д>А, при нормални стойности на централното проводно време (ССТ). Абнормни абсолютни латенции на P1 след стимулация на S1 двустранно Д>А. В случая са нашице електрофизиологични маркери за стеноза на вертебралния канал, която не бе потвърдена на невроизобразяващото изследване. Клиничната находка при пациента се състои от болки в кръста и задно страничната част на двата крака с давност от 9 месеца, без изразена отпадна радикуларна симптоматика. ЕМГ, сакоаутография и КТ – б.о.

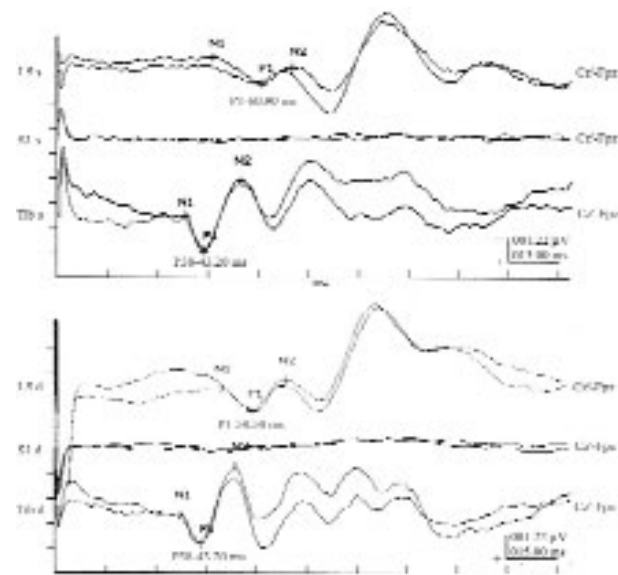
При всичките 12 пациента с класически клинични симптоми на АССС същата бе потвърдена чрез СЕП, ДСЕП, и радиологично.

При 3 пациента установяваме ДСЕП и СЕП данни за вероятна АССС (абнормност в ДСЕП за повече от 2 коренчета, при СЕП от n.tibialis в рамките на 2 СД от нормата (фиг. 3). И при тримата пациента АССС е потвърдена от невроизобразяващото изследване.

При 3 пациента с данни за АССС от невроизобразяващите методи, СЕП и ДСЕП са нормални.

Приемайки находките от невроизобразяващите изследвания като “златен стандарт” за диагнозата на

ОБСЪЖДАНЕ



Фиг. 3а. СЕП след стимулация на n.tibialis и ДСЕП след стимулация на L5 и S1 дерматоми в ляво (горна графика) и дясно (долна графика) при мъж на 36 г. Абсолютната латенция на P38 двустранно е в рамките на 2 СД от нормата. Липсващи корови потенциали след стимулация на S1 двустранно. Абнормни абсолютни латенции на P1 след стимулация на L5 двустранно, $\Delta > D$. Електрофизиологични данни индициращи двустранна увреда на L5 и S1 сетивни коренчета, като за S1 коренчета се установява блок на провеждане. Находка насочваща вероятна АССС.

АССС получаваме следните резултати: от 37 пациента с установена от невроизобразяващите изследвания АССС при 34 (91.8%) ДСЕП адекватно я потвърждават като при 31 (83.8%) абнормностите в ДСЕП се съчетават и с абнормни СЕП от n.tibialis. При 3 (8.1%) пациента ДСЕП и СЕП не потвърждават радиологичната находка и при 1 (2.7%) са налице електрофизиологични данни за АССС без невроизобразяващо потвърждение. При 18 (48.6%) от тези пациенти са установени ЕМГ данни за засягане на повече от 2 коренчета. Разликата е статистически значима - $\chi^2=5.1$; $0.05 > p(\chi^2) > 0.01$.



Фиг. 3б. МРТ при същият пациент.

В оценката на хроничните, ангажиращи няколко лумбосакрални нива, с мултиплено коренчево засягане заболявания, както при АССС (свързана с хронична компресия на гълки сегменти на дорзалните коренчета), е налице значителна физиологична обосновка за очакване на абнормни ДСЕП и СЕП (6, 8, 9, 15). Нашите резултати също потвърждават това. АССС представлява по-особен случай на лумбално и сакрално коренчево заболяване. Тя засяга основно предните и задните коренчета проксимално от тяхното съединяване в коренчевите маншони в латералните рецесуси. За разлика от радикулонпатиите от херниран диск, изглената ЕМГ при АССС показва минимални абнормности в мускулатурата на краката и параспинално (8, 12, 14). Предполага се, че това е в резултат на демиелинизация, аксоностеноза или аксонална дегенерация на дълги нервни влакна, които се установяват на многото нива през които чувствителните, лесно раними, предни и задни коренчета преминават образувайки кауда еквина в хода им през спиналния канал. Изразената остра коренчева компресия от херниран диск причинява достатъчна увреда водеща до аксонална загуба и последващата денервация, които добре се установяват чрез ЕМГ. По-слабата и постепенно настъпваща компресия при АССС причинява забавяне на нервното провеждане най-добре установявано чрез ДСЕП и СЕП, аналогично на пролонгирането на дисталната сетивна латенция установявано при другите периферно нервни тунел синдроми (7, 8). Разбира се не е възможно само чрез изследване на евокираните потенциали да се направи разлика между АССС, арахноидит или други хронични компресивни състояния, които засягат повече от едно коренче. Поради това Kraft (2003) препоръчва термина множествена коренчева болест, като по-коректен от АССС, при интерпретиране на резултатите от ДСЕП изследването (8). Като се има предвид, че АССС се развива постепенно, много вероятно е степента на абнормност да бъде различна между отделните нива. Така също не винаги има директна връзка между абнормно ДСЕП ниво и нивото на стеноза установено чрез невроизобразяващата техника. Отклоненията от нормата в СЕП и ДСЕП при АССС кореспондират с физиологичното забавяне на проводимостта в много коренчета от кауда еквина и двустранно по n.tibialis.

Съществуващата литература за приложението на ДСЕП при АССС е ограничена. Поради използваните различни методи и анализи е трудно да се достигне до консенсус за значението на ДСЕП в диагнозата и оценката на АССС базирайки се на публикуваните данни (7). Qureshi и сътр. (1999) представят резултати от съляпо проучване на 30 пациента, насочени за оценка на вероятна АССС и достигат до извода, че ДСЕП са по-добър метод от МРТ в определянето кои пациенти имат достатъчно изразена АССС и са подходящи за хирургична декомпресия. (12). Hillman и сътр. (2000) проучват 78 пациента, като в допълнение оценяват и следоперативният изход. Резултатите са дори по-добри от предишното изследване в определянето на пациентите нуждаещи се от хирургично лечение. (4). И двете проучвания са базирани само на резултатите от ДСЕП. Ние считаме че двустранната абнормност в СЕП е по-показателна за АССС от двустранна абнормност в ДСЕП. В друго наше проучване за стойността на СЕП и ДСЕП при остри дискогенни радикулонпатии (непубликувани данни) установяваме много нисък процент на абнормност в СЕП. При 6 от случаите с ДСЕП данни за едновременна увреда на L5 и S1 коренчета едностранно, получаваме нормални СЕП след стимулация

на p.tibialis от същата страна. При нито един от тези 6 пациента не установяваме данни за стеноза на вертебралния канал от невроизобразяващото изследване. Тези данни, както и високият процент двустранно абнормни СЕП получени в настоящото проучване потвърждават предположението, че абнормността на тибиялните СЕП освен от подрадикулерната увреда са в зависимост и от хроничността на процеса.

Методиката е неинвазивна, записите са сравнително лесни за получаване и интерпретация и когато са осъществени коректно дават добро доказателство за тупа на неврофизиологичната дисфункция при АССС. Считаме, че СЕП и ДСЕП могат да бъдат критерий доколко находките от невроизобразяващите методи са клинично значими и съответно да бъдат полезни в преценката кои пациенти са най-подходящи за хирургична декомпресия още в ранните стадии на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гечев, А.: Коренчева картография чрез моторни и сензорни евокирани потенциали от лумбо-сакралната област. Метод и приложение. *Neurologia Balkanica*, 1997, vol. 1-2: 25-30.
2. Костов, К., Петров, Ив., Иванова, Ив.: Соматосензорни евокирани потенциали от p.tibialis, p.medianus и лумбо-сакралните дерматомни – нормативни данни. *Българска неврология* (под печат).
3. Русев, Р., Бонева, Н., Тоцев, Н., Росманов, В., Аспарухов, А.: Дерматомни соматосензорни евокирани потенциали и стрес – изследване на тибиялни соматосензорни евокирани потенциали при болни с лумбална спинална стеноза. *Ортопедия и травматология*, 1995; 32: 202-211.
4. Hillman, L., Kraft, G.H., Massagli, T. Lumbosacral stenosis: dermatomal somatosensory evoked potentials versus imaging and clinical outcomes after sur-

gery. *Muscle & Nerve* 2000;23(10):1630.

5. Jensen, M.C., Brandt-Zawadzke, M.N., Obuchowski, N., et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994;2(331):69-73.
6. Kati H.A., Sedgwick, E.M. Evaluation of the dermatomal somatosensory evoked potentials in the diagnosis of lumbo-sacral root compression. *J Neurol* 1987;50:1204-10.
7. Kraft, G.H., Aminof, M.J., Baran, E.M., et al. Somatosensory evoked potentials: clinical uses. *Muscle Nerve* 1998;21:252-8.
8. Kraft, G.H. A physiological approach to the evaluation of lumbosacral spinal stenosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:1-8.
9. Kraft, G.H.: Dermatomal somatosensory-evoked potentials in the evaluation of lumbosacral spinal stenosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14:71-75
10. Qureshi, A.A., Hillman, L., Kraft, G.H. Dermatomal somatosensory evoked potentials predict surgery for lumbosacral spinal stenosis better than magnetic resonance imaging. *Muscle Nerve* 1999;2(9):1322-3.
11. Simpson, J.A. Electrical signs in diagnosis of carpal tunnel and related syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956;19:275-80.
12. Slimp, J.C., Rubner, D.E., Snowden, M.L., et al. Dermatomal somatosensory evoked potentials: cervical, thoracic, and lumbosacral levels. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 84:55-70.
13. Snowden, M.L., Haselkorn, J., Kraft, G.H., et al. Dermatomal somatosensory evoked potentials in lumbosacral spinal stenosis. *Muscle Nerve* 1992;15:1036-44.
14. Snowden, M.L., Haselkorn, J., Kraft, G.H., et al. Dermatomal somatosensory evoked potentials, electromyography and radiologic imaging in lumbosacral spinal stenosis [abstract]. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:89.
15. Tokuhashi, Y., Santoh, K., Funami, S. A quantitative evaluation of sensory dysfunction in lumbosacral radiculopathy. *Spine* 1991;16:1321-8.
16. Wall, E.J., Cohen, M.S., Massie, J.B., et al. Cauda equina anatomy: 1. Intrathecal Nerve Root Organization. *Spine* 1990;15(12):1244-7.

Адрес за кореспонденция: 1606 София, бул. "Скобелев" 79

Медицински институт –МВР

Неврологична клиника

Д-р Коста Костов

Тел.: 9821576; GSM: 0888 852 750

Оригинални статии

ПЪРВИТЕ БЪЛГАРСКИ ДЕЦА С GEFS+ СИНДРОМ И СИНДРОМ НА DRAVET С МУТАЦИИ В ГЕН SCN1A (SCN1A МУТАЦИИ ПРИ GEFS+ И СИНДРОМ НА DRAVET)

Ив Ст. Иванов, г.м.¹, Ив. Литвиненко, г.м.², Д. Христова², Л. Клаес⁴, К. Клейс⁵, А. Сулс⁴, Л. Депре⁴, Д. Ауденаерт⁴, П. Де Юнг^{4,5}, А. Йорданова, г.м.^{3,4}

¹Клиника по педиатрия и медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“ - Пловдив;

²Клиниката по детска неврология на Университетска специализирана болница за лечение на деца, София;

³Лаборатория по молекулярна патология, Софийски медицински университет;

⁴Отдел по молекулярна генетика, Университет на Антверпен;

⁵Клиника по неврология, Университетска болница, Антверпен

SUMMARY

THE FIRST BULGARIAN INFANTS WITH GEFS+ OR DRAVET SYNDROME IN WHICH SCN1A MUTATION WAS DISCOVERED

I. St. Ivanov, I. Litvinenko, D. Hristova, L. Claes, K. Claeys, A. Suls, L. Deprez, D. Audenaert, P. De Jonghe and A. Jordanova

Background: The frequent association of SCN1A mutations with Dravet syndrome (SMEI) and generalized epilepsy with febrile seizures+ syndrome (GEFS+) suggest its use as a diagnostic tool.

Purpose: To analyze the phenotype of the first Bulgarian patients with identified SCN1A mutations, to correlate it to the genotype and to suggest indications for SCN1A mutation screening in everyday practice. Patients: Twenty-two probands of Bulgarian families compatible with GEFS+ or SMEI phenotypes that were treated in the Neuropediatric Departments of the University Hospitals of Plovdiv and Sofia. Methods: All probands underwent clinical, EEG and brain imaging investigations and were followed-up for periods between 18 mo. and 8 yrs. All were screened for mutations in SCN1A and if positive

the relatives were also tested. Results: SCN1A mutations were found in 5 probands. The first two were patients from GEFS+ families that presented with "FS+" or "FS and focal seizures" phenotypes. One of them had a missense Thr841Met mutation in the DIIS3 domain of the protein that was inherited from the asymptomatic father. The second child had also a missense Arg604His mutation, affecting the junction between DI and DII domains that was inherited from an "FS" mother. The next two probands had de novo mutations in the DIS5-S6 domains – a nonsense Arg377Stop mutation and a missense Leu378Gln mutation. Their phenotype was Dravet syndrome. The last proband also demonstrated SMEI phenotype. Her mutation was nonsense Arg1329Stop in the DIIS4 domain. Several clinical and EEG peculiarities hindered the correct syndromic diagnosis in the first months after seizure onset. Conclusions: Diagnosing SCN1A mutation paves the way to idiopathic generalized epilepsy. All patients with febrile seizures of early onset (before 12 mo.), with prolonged seizures and with a positive family history for febrile seizures or epilepsy are indicated for SCN1A mutation screening.

Key words: GEFS+, Dravet syndrome, SCN1A mutation, screening.

РЕЗЮМЕ

Високата честота на SCN1A мутации при пациенти със синдром на Dravet (SMEI) и сравнително честото ѝ откриване при семейства със синдрома на генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове+ (GEFS+) увеличава диагностичните възможности в невропедиатричната практика. Целта на настоящото проучване е да се анализира клиничната изява при първите български пациенти с установена мутация в ген SCN1A и тяхната фенотип-генотипната корелация, както и да се предложат индикации за скрининг за мутация в SCN1A. Контингент на изследването са 22 пробанда-геца от български семейства с клинични данни за GEFS+ или SMEI, които са потърсили невропедиатрична помощ в Университетските болници на Пловдив и София. Методика: Пробандите са изследвани клинично, чрез ЕЕГ и невроизобразяващи методи и проследявани за период от 18 мес. до 8 години. Всичките са скринирани за мутация в SCN1A гена и при установяване на такава са изследвани родствениците. Резултати: SCN1A мутации са установени при 5 пробанда. Първите два принадлежат на семейства с прояви на GEFS+ като техните фенотипи са съответно „FS+“ и „FS и фокални гърчове“. При първото дете е открита missense мутация Thr841Met в DIIS3 домен на протеина, която е унаследена от асимптоматичен баща. При второто е установена missense мутация Arg604His, засягаща връзката между DI and DII домени. Мутацията е унаследена от майка с FS+ фенотип. Други два пробанда имат de novo мутации в DIS5-S6 domains – nonsense мутация Arg377Stop и missense мутация Leu378Gln. Фенотипната им изява е SMEI. Петото дете също проявява SMEI фенотип, който се асоциира с nonsense мутация Arg1329Stop в DIIS4 домен. Редица клинични и ЕЕГ особености затрудняват правилната синдромна диагноза в първите месеци от дебюта на епилептичните пристъпи. Изводи: Доказването на SCN1A мутация насочва клиничната диагноза в посока идиопатична генерализирана епилепсия. Всички пациенти с фебрилни гърчове с ранно начало (преди 1 год. възраст), с наличие на пролонгирани фебрилни гърчове и на фамиалност с фебрилни гърчове или епилепсия са показани за скрининг на мутации в SCN1A гена.

Ключови думи: GEFS+, синдром на Dravet, SCN1A мутация, скрининг.

SUMMARY

Background: The frequent association of SCN1A mutations with Dravet syndrome (SMEI) and generalized epilepsy with febrile seizures+ syndrome (GEFS+) suggest its use as a diagnostic tool. Purpose: To analyze the phenotype of the first Bulgarian patients with identified SCN1A mutations, to correlate it to the genotype and to suggest indications for SCN1A mutation screening in everyday practice. Patients: Twenty-two probands of Bulgarian families compatible with GEFS+ or SMEI phenotypes that were treated in the Neuropediatric Departments of the University Hospitals of Plovdiv and Sofia. Methods: All probands underwent clinical, EEG and brain imaging investigations and were followed-up for periods between 18 mo. and 8 yrs. All were screened for mutations in SCN1A and if positive the relatives were also tested. Results: SCN1A mutations were found in 5 probands. The first two were patients from GEFS+ families that presented with “FS+” or “FS and focal seizures” phenotypes. One of them had a missense Thr841Met mutation in the DIIS3 domain of the protein that was inherited from the asymptomatic father. The second child had also a missense Arg604His mutation, affect-

ing the junction between DI and DII domains that was inherited from an “FS” mother. The next two probands had de novo mutations in the DIS5-S6 domains – a nonsense Arg377Stop mutation and a missense Leu378Gln mutation. Their phenotype was Dravet syndrome. The last proband also demonstrated SMEI phenotype. Her mutation was nonsense Arg1329Stop in the DIIS4 domain. Several clinical and EEG peculiarities hindered the correct syndromic diagnosis in the first months after seizure onset. Conclusions: Diagnosing SCN1A mutation paves the way to idiopathic generalized epilepsy. All patients with febrile seizures of early onset (before 12 mo.), with prolonged seizures and with a positive family history for febrile seizures or epilepsy are indicated for SCN1A mutation screening.

Key words: GEFS+, Dravet syndrome, SCN1A mutation, screening.

УВОД

Синдромът „генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове +“ (GEFS+) е описан през 1997 от I. Scheffer и S. Berkovic. Той представлява чест фамиален автосомно-доминантен епилептичен синдром, проявен предимно чрез генерализирани тонично-клонични гърчове (ГТКП) с или без фебрилитет. В малка част от членовете на изследваните семейства тези гърчове се съчетават с абсанси, атонични или миоклонични пристъпи (18, 19). Сред носителите на генетичния дефект в някои фамилии се откриват и фенотипни прояви на миоклонично-астатична епилепсия (2, 13, 16, 18, 19), с-м на Dravet (13), гетска абсансна и други идиопатични генерализирани епилепсии (2, 16, 18) или комбинации от ГТКП с или без фебрилитет и фокални гърчове (3). При 10% от GEFS+ семействата са установени дефекти в гените на алфа-1, алфа-2 или бета-1 субединиците на волтажнo-зависимите натриеви канали (SCN1A, SCN2A и SCN1B гени, локализиращи съответно върху 2q21-q33, 2q23-q24.3, 19q13.1) или в гена за гама-2 субединицата на А-рецептора за гама-аминомаслена киселина (GABRG2) в генетичен локус 5q31.1-q33.1 (3, 4, 9, 11).

Най-често откриваните генетични дефекти при GEFS+ са мутациите в SCN1A (3). Генът кодира белтъчен продукт, състоящ се от 4 хомоложни домена (DI – DIV). Всеки от тях е съставен от 6 трансмембарни сегмента (S1-S6). S5-S6 са поробразуващата (функционално активната) част на канала, а S4 представява волтажния сензор (5).

През 2001 L. Claes et al. установяват мутации в SCN1A гена при спорадични (не-фамилни) случаи на синдром на Dravet (SMEI, тежка миоклонична епилепсия в ранна гетска възраст). Този синдром е рядка епилептична енцефалопатия, дебютираща през първата година с фебрилни гърчове с изразена латерализация и голяма продължителност. През втората година се добавят миоклонични гърчове и атипични абсанси. Чести са комплексните парциални пристъпи (КПП). Прогресивен умствен и моторен дефицит се развива обикновено след 2 годишна възраст (1, 8). Мутации в SCN1A гена се откриват при над 80% от случаите със SMEI (5). Те са най-често de novo въпреки наличието на фамиалност с епилепсия или фебрилни гърчове при половината от пациентите (6, 20). При някои случаи със SCN1A мутация клиничните изяви са по-леки и авторите ги означават като „гранична“ или „лека“ SMEI или резистентна гетска епилепсия с ГТКП (ICEGTC) (5, 20).

Генотип-фенотипните корелации при SCN1A мутациите показват, че nonsense (безсмислените) мутации, водещи до скъсен белтъчен продукт, предопределят

липса на функция на натриевия канал и се откриват предимно при SMEI (5, 10), докато missense (погрешно-смыслените) мутации, променящи само кинетиката на канала, се установяват предимно при класическия GEFS+ фенотип (5).

В настоящото изследване представяме първите пет български семейства с епилептичен синдром в рамките на GEFS+ или SMEI и установена мутация в SCN1A гена.

КОНТИГЕНТ/ПАЦИЕНТИ

Изследвани са 22 пробанда на възраст от 0 до 18 год., потърсили амбулаторна или болнична медицинска помощ по повод епилептични пристъпи в неврологичните кабинети и отделения на Клиниката по педиатрия и медицинска генетика на УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, и Клиниката по детска неврология на Университетска специализирана болница за лечение на деца, София. Условие за включване в изследването бе наличие на клинични данни за SMEI или GEFS+.

Изследването е проведено със съгласието на пациентите и в съответствие с изискванията на Комисиите по медицинска етика на Медицинските университети в Пловдив и София и Университета на Антверпен, Белгия.

МЕТОДИКИ

Клиничното изследване на пробандите е извършено от авторите (И.И., И.А, Д.Х.) и включваше анамнеза за епилептични пристъпи на пробанда и семейството му, преморбидна анамнеза, оценка на неврологичен, соматичен статус и невро-психическо развитие (НПР). ЕЕГ е провеждана с дигитални апарати и монтаж на електродите по системата 10-20. Всички деца с отворена фонтанела са скринирани за груби структурни лезии чрез трансфонтанелна ехография (ТФЕ), а при случаите с терапевтично-резистентна епилепсия са извършени КТ и МРТ на мозъка.

ДНК е екстрахирана от периферна кръв при всички пробанди. Мутационният скрининг е извършен чрез директно ДНК секвениране на всичките 26 екзона на SCN1A гена съгласно описана вече методика (7). При установяване на мутация в индексния пациент са изследвани и останалите членове на семейството с цел да се потвърди сегрегацията на болестта с установената генотипна вариация. При случаите с de novo мутация бащинството е потвърдено генетично.

РЕЗУЛТАТИ

Мутации в SCN1A гена бяха установени при 5 от изследваните 22 пробанда (23%) (Табл. 1). Всичките бяха от български етнически произход.

Пациент 1 е момиче с фенотипна изява на GEFS+ (вариант FS+, т.е. фебрилни и афебрилни ГТКП). Епилептичният синдром се проявява в периода 12 – 19 мес. Възр с 4 ГТКП с адверзивна компонента надясно – първите 3 гърча са фебрилни, а четвъртият - афебрилен. ЕЕГ изследванията установяват островъннова активност вляво задно-темпорално или влясно окципитално. Лечение с валпроат 20 мг/кг започва от 2 год. възраст. Липсват нови гърчове като детето в момента е на 5 год. възраст.

В преморбидната анамнеза се установява недоносеност с тегло при раждането 1250 г, както и преходна мускулна хипотония и лека дилатация на субарахноидните пространства и фронталните рога на 7 мес. възраст. Неврологичният статус и развитие се нормализи-

рат след първата година. Фамилната анамнеза се отличава с брат на бащата с гърчове на 3 год. възраст (неуточнени като фебрилни или афебрилни).

Генетичното изследване установява хетерозиготна missense мутация Thr841Met в DIIS3 домен при момичето и нейният баща. Бащата никога не е имал пристъпи, суспектни за епилептични и неговата ЕЕГ на 37 год. възраст е нормална.

Пациент 2 е момче с фенотип на GEFS+ (вариант фебрилни и фокални гърчове). Проявява се с три фебрилни ГТКП в периода от 10 до 15 мес. възраст, първият от които с продължителност около 30 мин. ЕЕГ разкрива дифузни остри вълни с доминиране в окципиталните и темпоралните области. Профилактика на нови фебрилни гърчове с фенобарбитал 4 мг/кг е започната на 12 мес. възраст, който е заменен с валпроат 22мг/кг след третия гърч. Липсват нови пристъпи и приема на антиконвулсант е спрял на 4 год. възраст. В следващите 2 години са наблюдавани два пристъпа от повръщане, поглед наляво и ступор без атония и без гърчове с продължителност около 2 мин. На 6 годишна възраст се изяснява отново ГТКП с поглед настрана при фебрилитет. ЕЕГ на 6 и 7 год. възраст показват окципитални остри вълни и комплекси пика-бавна. Отново е въведен валпроат 20мг/кг, водещ до пълна ремисия. Не са установявани абнормности в неврологичният статус, НПР и ТФЕ.

Преморбидната анамнеза се отличава с предтерминна родова дейност, но бременността завършва в срок и без асфиксия. Майката на пробанда е имала три фебрилни гърча през първата си година, а нейният баща – един фебрилен гърч.

Генетичното изследване на SCN1A гена при детето и родителите открива missense мутация Arg60His при пробанда и майката. Мутацията засяга връзката между DI и DII домени на протеина.

Пациент 3 е момиче с проява на типична SMEI. Тя дебютира с фебрилни ГТКП от 7 мес. възраст, често латерализирани и с постиктална пареза. Пристъпната честота е висока – средно 2-3 месечно, понякога до 3 дневно. Към едногодишна възраст се добавят миоклонични, абсанси и атонични пристъпи с честота до 7-9 на ден. След 1 год. 11 мес. възраст. ГТКП започват да се появяват и без фебрилитет с честота 1-2 месечно. Неврологичният статус и НПР са нормални през първите две години, а след това се отчита предимно речево изоставане. ЕЕГ през първата година разкрива честоти остри вълни и комплекси пика-бавна предимно в окципиталната област, докато в следващите години преобладават честоти генерализирани разряди от пика-бавна вълна. МРТ на ЦНС на 2 год. възраст не открива структурни абнормности, а само суспектно забавяне в миелинизацията. Моно- и политерапията с фенобарбитал, карбамазепин, валпроат, клоназепам и етосуксимид не довежда до значима редукция в пристъпната честота и тежест. Само добавянето на топиратам 7 мг/кг води до намаляване на миоклоничните абсанси и атоничните пристъпи до 2 на месец и на ГТКП до около 1 на 3 месеца.

Преморбидната анамнеза е нормална, а фамилната установява първи братовчед на бащата с честоти фебрилни гърчове до 3-4 год. възраст и нормално развитие.

Генетичното изследване на пробанда и родителите откри de novo nonsense мутация Arg377Stop при детето, която се намира в белтъчна област DIS5-S6.

Пациент 4 е момче с фенотипни прояви, насочващи към SMEI. От 5 мес. възраст започват афебрилни пристъпи от повръщане и втрещване с/без атония за 1-5 мин.

при честота около 1 месечно. На 7 мес. възраст се добавят хемиклонични или латерализирани ГТКП при нисък фебрилитет или без фебрилитет. Честотата е около един пристъп месечно, но се описват и кластърни от 3 гърча в един ден при по-висок фебрилитет. След едногодишна възраст са появяват и редки миоклонии. Неврологичният статус и НПР са нормални до последния презлед на 18 мес. възраст. Двете налични ЕЕГ до 1 год. 5мес. възраст не установяват убедителна епилептиформена активност. КТ на 7 мес. възраст е също нормална. Лечението е започнато с валпроат на 6 мес. възраст. Редукция на иктамната честота до около 1 на 2 месеца е постигнато с валпроат 45мг/кг и клоназепам 0.01мг/кг.

В преморбидната анамнеза също се открива патологична бременност, но тя завършва в термин и без асфиксия. Фамилната анамнеза се отличава със сестра на майката с няколко фебрилни гърча до 3 год. възраст, а след 24 год. възраст -миоклонични абсанси и КПП, купирани с валпроат и ламотрижин.

Генетичното скриниране на SCN1A гена при пробанда, родителите му, сестрата на майката и нейните родители установи missense мутация Leu378Gln само при детето. Мутацията е de novo и се намира в белтъчен домен DIS5-S6.

Пациент 5 е момиче с проява на типична SMEI. Тя дебютира на 5-месечна възраст с ГТКП с честота около 1 за 1-2 мес., някои от които с латерализация наляво и с постиктална хемипареза. Три от гърчовете до 12 мес. възраст прерастват в конвулсивен статус. Всички пристъпи са провокирани от интеркурентна инфекция с или без фебрилитет. През втората година се добавят редки абсанси, а също и 4 – 5 краткотрайни тонични пристъпа (обръщане очите нагоре и загуба на съзнание за секунди). Неврологичният статус и НПР са нормални през първата година, но след това настъпва изостаиване в моторното и говорно развитие – прохода около 1 г. 10 мес., а речниковият запас на 3,5 год. е само 10 -15 думи. ЕЕГ на 12 мес. възраст показва само залпове бавновълнова активност във фронтно-центро-париеталните области, а на 3 год. възраст в дясно париеално се регистрират бавни вълни и рудиментарни комплекси – остра-бавна вълна с вторична генерализация. КТ на 12 мес. възраст (след няколко конвулсивни статуса) разкрива леки двустранни фронтални атрофични лезии. Лечението с валпроат 20mg/kg, започнато на 12 мес. възраст редуцира гърчовата честота до един на 3-4 мес. Впоследствие е добавен клоназепам с частично повлияване.

Липсват абнормности в преморбидната и фамилна анамнеза.

Установената мутация в SCN1A гена е nonsense - Arg1329Stop. Намира се в DIS4 област на белтъчния продукт. Мутацията е установена при пробанда, а родителите не са изследвани до момента.

ОБСЪЖДАНЕ

SCN1A мутации са установени при 5 деца с фебрилно-асоцирани пристъпи - две с типични фенотипни изяви на GEFS+ и три – със SMEI. Липсата на регрес в НПР и на епилептиформена активност при пациент 4 свързваме с недостатъчното клинично и ЕЕГ проследяване. При пациент 5 липсата на генерализирана интериктална пароксизмална активност не отхвърля вариант на SMEI с отсъстващи миоклонични пристъпи (8). Всички описани случаи имат по-ранна изява (между 5 и 12 мес.възраст) в сравнение с обичайната за фебрилни гърчове (след 12

мес.възраст) (17).

Описаните 5 пациента илюстрират възможните трудности при класифициране на епилептичния синдром, свързан с фебрилни гърчове през първите месеци след неговия дебют. При всички описани по-горе случаи ГТКП са с латерализация и често с фокални постиктални парези, което е типично за SMEI и е възможно при GEFS+ (1, 3). Възможен е и дебют с КПП (напр. пациент 4). Генерализирана пароксизмална активност се установява рядко (само при пациент 3). Някои автори също приемат фокалните ЕЕГ абнормности при GEFS+ и SMEI като честни (8, 16, 19), а генерализираната интериктална епилептиформена активност за рядка (14, 18). Необходимо е достатъчно дълго проследяване, при което да се установят евентуална смяна в латерализацията, липсата на трайна фокална епилептиформена активност на ЕЕГ или добавяне на нови видове пристъпи за да може да се прецени с по-голяма сигурност, че епилепсията е генерализирана, а не фокална. Често срещаните патологична бременност, предтерминно раждане, перинатална асфиксия, мозъчно-атрофични лезии могат да поведат в посока симптоматична епилепсия, още повече когато са съчетани с фокални клинични и ЕЕГ симптоми. Тези съображения обуславят практическото значение на генетичното изследване. Установяването на характерен генетичен дефект (както мутации в SCN1A за SMEI и GEFS+) насочва диагностичното мислене в посока генерализирана идиопатична епилепсия. Ранната диагноза на GEFS+ или SMEI има не само прогностично значение, но е особено важна за правилния избор на антиконвулсивно лечение при SMEI (предпочитане на топирамат и избягване на ламотрижин, карбамазепин и вигабатрин) (1).

Анализът на корелацията генотип-фенотип потвърждава становището, че missense мутациите обуславят по-леки клинични изяви (пациенти 1 и 2) и непълна пенетрантност (бащата на пациент 1), докато nonsense мутациите водят до типична тежка SMEI (пациенти 3 и 5) (5, 10). Missense мутациите в порообразуващата част също могат да предизвикат SMEI (пациент 4).

Фамилността с фебрилни гърчове и епилепсия при de novo мутация (при пациенти 3 и 4) подкрепят хипотезата, че мутациите в SCN1A гена не са единственият фактор, определящ клиничната изява с епилепсия (12, 18, 19, 20). По този повод L. A. Harkin et al., (2002) препоръчват билинеално унаследяване, а C. Losin et al. (2003) обръщат внимание на модифициращия ефект на епигенетичните фактори. Анамнестичните и образните изследвания насочват към перинатален церебрален дисперс при пациент 1, който може да бъде отключващ фактор за клинична изява на GEFS+. Патологична бременност се открива и при пациенти 2 и 4. Ето защо установяването на SCN1A мутации не отхвърля необходимостта от търсене на епигенетични фактори, модифициращи фенотипната проява.

В заключение, установяването на SCN1A мутации подкрепя клиничната диагноза SMEI или GEFS+ и има важно терапевтично и прогностично значение. При случаи с фебрилни гърчове, ранното начало на фебрилните гърчове (преди 1 год. възраст), наличието на пролонгирани фебрилни гърчове и на фамилност с фебрилни гърчове или епилепсия са индикации за генетично изследване за SCN1A мутации, а при отрицателен резултат – и за мутации в останалите GEFS+ асоциирани гени. Missense мутациите се свързват по-често с по-леки клинични прояви (GEFS+), а nonsense мутациите – със SMEI. Епи-

Табл. 1. Генетични и клинични данни пациентите с установена SCN1A мутация

№	Пол	Мутация	Локализация в протеина	De novo мутация	Фено тип	Фамилия	Патол. бремен./ раждане	Начало на пристъпите	Вид на пристъпите	Латерализация	НПР	Невролог.	ЕЕГ	Образни спатуисъсл.	Лечение и ефект	Възр. на послед. преглед
1	Ж	Thr841Met - missense	DIIS3	-	FS+	+	+	12 мес.	Латерализирани ГТКП	Преходна хипопония до 12 мес.в.	НПР	Невролог.	Задно темпор. и окципит. остри	Лека фронт. атрофични лезии на 7 мес.	Ура 20mg/kg - ремисия	5 год.
2	М	Arg604His -missense	DI-DII	-	FS и фокални гърчове	+	+	10 мес.	ГТКП (± пролонг. или латерал.), КПП след 4 г.в.	Нормални	Нормални	Остри вълни дифузно (1г.в.) или окципит. мес.в. (6г.в.)	Нормална ТФЕ на 11 мес.в.	Ура 20mg/kg - ремисия	8 год.	
3	Ж	Arg377Stop - nonsense	DIS5-S6	+	SMEI	+	-	7 мес.	ГТКП, миоклон., абсанси, атонични	Изостава след 2г.в.	Генерализирани	Резистентна; Трт	Забавена миелинизация (МРТ на 2 год.)	7mg/kg - ремисия над 50%	4 год.	
4	М	Leu378Gln -missense	DIS5-S6	+	SMEI	+	+	11 мес.	КПП, генер., хемиклон. ± втор. миоклон., епил. статус	Нормални до 18 мес.в.	Без	Нормална КТ на 7мес.в.	Ура 45 mg/kg + Czr 0.01 mg/kg - ремисия над 50%	18 мес.		
5	Ж	Arg1329Stop - nonsense	DIIS4	?	SMEI	-	-	5 мес.	ГТКП (± латерал.), епил. статус, абсанси, тонични	Изостава след 1 год.в.	Фронто-центро-париет. бавновълн. и епилепт. акт.	Лека фронт. атрофични лезии на 12 мес.	Ура 50% 20mg/kg - ремисия над 50%	3 год.		

Съкращения: FS – фебрилни гърчове (ГТКП от 3 мес. до 6г.в.); FS+ – добавяне на фебрилни ГТКП след 6 г.в. или наличие и на афебрилни ГТКП; SMEI – тежка миоклонична епилепсия в ранна детска възраст (с-м на Dravet); ГТКП – генерализирани тонично-клонични пристъпи; ТФЕ – трансфонтанелна ехография; Ура – валпроат; Czr – клоназепам; Трт – топирамам.

генетични фактори като пре- и перинатална асфиксия и други могат да повлияят на фенотипната изява на SCN1A мутациите.

Авторите изказват благодарност на пациентите за тяхната отзивчивост.

Изследването е спонсорирано от Specific Support Action програм на EU (за А. Й.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова В. Клинична характеристика, диференциална диагноза и прогноза при синдром на Dravet, миоклонично-астатична епилепсия и синдром на Lennox-Gastaut. В: «Живот в равновесие» (Сборник от доклади на X юбилейна конференция по епилепсия «Магнолия 2004», 11-12.6.2004). София, Escorham, 2004, 3-16.
2. Audenaert D, Claes L, Ceulemans B. A deletion in SCN1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology*, 61, 2003, 854-856.
3. Bonanni P, Malacarne M, Moro F, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): Clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia*, 45, 2004, 2, 149-158.
4. Boulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First genetic evidence of GABA (A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet*, 28, 2001, 1, 46-48.
5. Ceulemans BP, Claes LR, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol*, 30, 2004, 4, 236-43.
6. Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, et al. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat*, 21, 2003, 615-621.
7. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*, 68, 2001, 1327-1332.
8. Dravet Ch., Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA Tassinary, P Wolf (Eds.). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eastleigh, UK, John Libbey, 2002, 81-103.

9. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. (Letter). *Nature Genetics*, 24, 2000, 343-345.
10. Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. Mutations of the sodium channel alpha-subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent tonic-clonic seizures. *Brain* 126, 2003, pt 3, 531-546.
11. George AL Jr. Molecular basis of inherited epilepsy. *Arch Neurol*, 61, 2004, 473-478.
12. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol*, 20, 2003, 6, 449-61.
13. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, et al. Truncation of the GABAA-receptor gamma 2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*, 70, 2002, 530-536.
14. Lerche H, Weber YG, Baier H et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Neurology*, 57, 2001, 1191-1198.
15. Losin C, Rhodes T, Desai RR et al. Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A. *J Neurosci*, 23, 2003, 36, 11289-11295.
16. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABAA receptor mutation. *Brain*, 126, 2003, 230-240.
17. Offringa M., Moyer VA. Evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 323, 2001, 1111-1114.
18. Scheffer I, Berkovic S. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, 120, 1997, 479-490.
19. Singh R, Scheffer IS, Crossland K, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*, 45, 1999, 75-81.
20. Stafstrom C. SCN1A in SMEI, ICEGTC, and GEFS+: Alphabet soup or emerging genotypic-phenotypic clarity? *Epilepsy Curr*, 3, 2003, 6, 219-220.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иван Иванов

Клиника по педиатрия и мед. генетика

УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

Описание на клинични случаи АТИПИЧНИ ВАРИАНТИ НА СИНДРОМА НА ГИЛЕН – БАРЕ

Д. Атанасова, М. Даскалов

УМБАЛ “Царица Йоанна”, клиника по неврология, София

SUMMARY

ATYPICAL VARIANTS OF GUILLAIN-BARRE SYNDROME

D. Atanasova, M. Daskalov

The Guillain-Barre syndrome (GBS) is an acute immunomediated polyradiculoneuritis with annual incidence of 1-2/100 000. It is a heterogeneous syndrome with a wide clinical spectrum, different course, severity, progression and outcome. Classically it presents as an acute progressive ascending symmetrical weakness with areflexia. The aim of the study is to present several atypical clinical variants of GBS, which are diagnosed in the department of neurology of UH “Tzaritza Yoanna”. We present cases with cranio-pharyngeal-cervical-brachial variant of GBS; predominantly painfull presentation of GBS and variant of two-phase course of GBS. The patients are diagnosed via neurological examination, electrodiagnostic studies and cerebrospinal fluid examination. All patients were treated with intravenous immunoglobulin and we have estimated excellent therapeutic effect. Our cases are unusual clinical variants of GBS, which are very important to know in order to avoid misdiagnosing, delaying of the treatment and poor outcome.

Key words: Guillain-Barre syndrome, GBS, cranio-pharyngeal-cervical-brachial variant, pain, immunovenin.

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Гилен-Баре (СГБ) е остър имунномедиран полирадикулоневрит с годишна заболеваемост 1-2/

100 хил население. Представлява хетерогенен синдром с широк клиничен спектър, с различен ход, тежест, прогресия и изход. При голяма част от пациентите той протича с класическата картина от остро развиваща се възходяща симетрична слабост и сухожилно-надкостна арефлексия. Целта на настоящето съобщение е да се представят няколко атипични клинични варианти на СГБ, диагностицирани в клиника по неврология към УМБАЛ «Царица Йоанна». Представени са случаи с краниофаринго-цервик-брахиален вариант на СГБ; предимно болезнена форма на СГБ и вариант с двуфазен ход на протичане. Пациентите са диагностицирани чрез подробен клиничен преглед, електромиографско и ликворологично изследване в динамика. При всички болни е приложено лечение с интравенозен имуноглобулин, като е отчетен добър терапевтичен ефект. Диагностицираните клинични форми са редки варианти на синдрома на Гилен-Баре. Тяхното познаване е важно, за да не се допуска поставянето на грешна диагноза, забавяне началото на специфичното лечение и утежняване изхода на заболяването.

Ключови думи: Синдром на Гилен-Баре, СГБ, краниофаринго-цервик-брахиален вариант, болка, имуновенин.

Синдромът на Гилен-Баре (СГБ) е остър имунномедиран полирадикулоневрит с годишна заболеваемост 1-2/100 хил население (1). Съвременната представа за СГБ е изградена въз основа на клинични, електрофизиологични и ликворологични критерии, които го обособяват като един хетерогенен синдром, съставен от няколко субти-

на (2,3). Протича с картината на остро развиваща се вяла парализа, сухожилно-нагкостна хипо- до арефлексия, електрофизиологични данни за демиелинизация на периферните нерви и белтъчно-клетъчна дисоциация в ликворната течност. Най-честия клиничен вариант на СГБ е острата възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ОВДП), която обикновено има доброкачествен ход и почти пълно възстановяване при повечето пациенти (6). По-рядко срещани са аксоналните варианти на СГБ – острата моторна аксонална невропатия (ОМАН) и острата моторно-сетивна аксонална невропатия (ОМСАН), за които е характерно по-тежко клинично протичане, по-бавно и непълно възстановяване, често с по-лоша прогноза. В литературата са описвани и групи много по-рядко срещани клинични варианти на СГБ за чиято честота, ход и прогноза все още няма известни данни.

Целта на настоящето съобщение е да се представят няколко атипични клинични варианти на СГБ, диагностицирани в клиника по неврология към УМБАЛ „Царица Йоанна“.

КРАНИО - ФАРИНГО – ЦЕРВИКО – БРАХИАЛЕН ВАРИАНТ НА СГБ.

Мъж на 64 год постъпва в клиниката по повод на внезапно появило се изтръпване на пръстите на едната ръка, което впоследствие обхваляло и пръстите на другата ръка. Няколко часа по-късно усетил слабост в ръцете (предимно в проксималните отдели), влошаване в гълтането и говора. След преглед от лекар е насочен за хоспитализация с вероятна диагноза: стволов инсулт. Две седмици преди началото на заболяването пациентът е прекарал остра вирусна инфекция на ГДП със субфебрилитет.

Неврологичния статус при хоспитализацията (2-ри ден от началото на заболяването) открива данни за периферна лезия десния лицеви нерв; леко изразена булбарна парализа: дисфагия, дизартрия, дисфония; намалена мускулна сила (по ММТ - 4/5) в проксималните отдели на горните крайници при запазени по сила и обем движения за долни крайници; сухожилно-нагкостна хипорефлексия в ръцете и арефлексия в краката; възбудни сетивни нарушения – спонтанни болки в мускулите на двете предмишници, без обективни сетивни разстройства.

От проведените изследвания на пълна кръвна картина, биохимия, електролити, хемостазаологични показатели, както и проследяване на кръвната захар не се установиха отклонения от нормата. Доплеровата сонография не разкри данни за хемодинамично значими промени в екстра- и интракраниалните мозъчни съдове. От многократно проведените електромиографски изследвания (от 2-я ден до 5-я месец от началото на заболяването) се отхърли възможността за нарушения в нервно-мускулното предаване, но се установиха данни за аксонално засягане на десния лицеви нерв, XI и XII ЧМН, както и двустранна аксонална увреда на п. musculus trapezius и п. axillaris. Регистрира се и периферно-стволова увреда на сетивните влакна, както и генерализирана коренчева увреда в четирите крайника. На първия месец от началото на заболяването се регистрира обилна генерация в проксималните мускули на ръцете и по-леко изразена в проксималните мускули на краката, разредени записи при максимална мускулна контракция. На 10-я ден се проведе лумбална пункция и изследване на ликвора за белтъчно-клетъчна дисоциация. Установи се хиперпротеиноракия (108,3мг%) без данни за плеоцитоза (10 клетки). От ви-

русологичните изследвания се откриха данни за реактивирана EBV инфекция с повишен титър на антитела в серума и ликвора. Не се изолираха ентеровируси.

Максималният пик на развитие на огнищната неврологична симптоматика при пациента достигна на деветия ден от началото на заболяването. Поради нарушения в гълтането се започна хранене през назогастрална сонда. Въз основа на клинични данни за подостро развитие на дихателна недостатъчност – тахидиспнея, затруднения в отхрачването, на осмия ден пациентът беше оротрахеално интубиран и поставен на ИБВ за 3 дни, впоследствие трахеостомиран. Поради тежко протичащата булбарна пареза се наложи прилагане на двукратни лечебни курсове с интравенозен имуноглобулин (имуновенин) в дозировка 0,2 g/ kg в 5 последователни дни. В резултат от приложеното лечение и реанимационни мероприятия на шестия месец от началото на заболяването се постигна пълно обратно развитие на огнищната неврологична симптоматика – възстановяване на гълтането, говора и силата на горните крайници.

Въз основа на данните от анамнеза за предшестващо вирусно заболяване, остро развитие на тежка булбарна пареза и лицева слабост, както и слабост на проксималната мускулатура на горните крайници, ЕМГ данните за аксонално засягане на каудалната група черепно-мозъчни нерви и периферни нерви, инервиращи мускулите на мишницата, данните от лумбалния ликвор за белтъчно-клетъчна дисоциация и реактивирана EBV инфекция ни дадоха основание да приемем, че най-вероятно се касае за рядко описвания в литературата фаринго-цервико-брахиален вариант на синдрома на Гилеи-Баре (изолирана лицева, орофарингеална, шийна слабост, включително и на горните крайници без засягане на долни крайници) (8).

ПРЕДИМНО БОЛЕЗНЕНА ФОРМА НА СГБ

Жена на 42 год се хоспитализира по повод на внезапно появила се силна дифузна болка в гръбначния стълб и мускулите на четирите крайника. На следващия ден се развила леко изразена слабост в проксималните и дистални отдели на долни крайници, както и леко затруднение в походката. Пет дни преди началото на симптоматиката пациентката е имала температура до 38 градуса. Прегледана от лекар и насочена за хоспитализация с вероятна диагноза: миогенна увреда.

Неврологичния статус при хоспитализацията (4-ти ден от началото на заболяването) показва намалена мускулна сила за проксималните и дистални групи на долните крайници (по ММТ 4/5); сухожилно-нагкостна хипорефлексия; изразени възбудни сетивни нарушения – спонтанна и палпаторна болезненост по мускулите на четирите крайника и гръбначния стълб, без обективни промени в сетивността.

От двукратно проведените електромиографски изследвания (на 9-ти и 24-ти ден) не се установиха данни за периферно-стволова увреда на нервите на четирите крайника. Регистрира се изразена коренчева увреда в горни и долни крайници, както и засягане на сетивните влакна в краката. От проведеното на 12-я ден ликворно изследване се установи белтъчно-клетъчна дисоциация (хиперпротеиноракия – 76,1мг%, без данни за плеоцитоза).

Максималния пик на влошаване при пациентката беше два дни. По време на хоспитализацията персистираща силни болки по мускулите, като силата в крайниците остана непроменена – пациентката запази пълната си подвижност. Проведе се 5 дневен курс на лечение с иму-

новенин в доза 0,4 g/kg, като на 11-я ден имаше начално подобрене във възбудната сетивна симптоматика. На втория месец от началото на заболяването се отчете пълно възстановяване на огнищната неврологична симптоматика.

Имайки предвид остро развитие на възбуден сетивен и в значително по-лека степен на двигателен неврологичен дефицит, предшестващо вирусно заболяване, даните от ЕМГ за изразена коренчева увреда, ликворната находка за белтъчно-клетъчна дисоциация, както и добрия терапевтичен ефект от интравенозен имуноглобулин, приехме че се касае за остър полирадикулоневрит тип Гилен-Баре – предимно болезнена форма.

ВАРИАНТ НА СГБ С ДВУФАЗЕН ХОД НА ПРОТИЧАНЕ

Жена на 48 год с остро появило се изтръпване в дисталните отдели на горните и долни крайници, което на следващия ден асцендираше и обхвана проксималните участъци. Появила се болка в областта на гръбначния стълб, както и слабост предимно в дисталните мускули на краката. Прогресията на симптоматиката достигна своя пик до десетия ден, когато слабостта обхвана и ръцете, походката силно се затруднила, била възможна само с придружител. Пациентката не съобщава за предшестваща вирусна инфекция или друго отключващо състояние. Прегледана от лекар и насочена с вероятна диагноза: остър полирадикулоневрит.

От неврологичния преглед при хоспитализацията се установяват данни за периферна квадрипареза, по-изразена за долни крайници (по ММТ 3/5); силно затруднена походка; сухожилно-надкостна хипорефлексия в ръцете и арефлексия в краката; възбудни сетивни нарушения – парестезии и болки по гръбначния стълб, без обективни сетивни промени.

От проведеното електромиографско изследване (на 13-я ден от началото) са налице данни за полиневритна увреда – смесен тип, предимно демиелинизиращ, както и изразени коренчеви промени в горни и долни крайници. Ликворното изследване (на 11-я ден) показва белтъчно-клетъчна дисоциация – хиперпротеинораксия 136мг%, без данни за плеоцитоза.

При пациентката се проведе 5 дневен курс на лечение с интравенозен имуноглобулин (имуновенин) в доза 0,4 g/kg.

На 14-я ден от началото на заболяването се отчете подобрене в огнищната неврологична симптоматика и на 20-я ден пациентката беше дехоспитализирана със значително подобрене – възможна походка, без придружител и без възбудна болкова симптоматика. Пет дни по-късно (на 15-я ден от първоначалното подобрене) отново се появила слабост в долни крайници, походката силно се затруднила, като за няколко дни слабостта асцендираше и обхвана горните крайници и дихателната мускулатура. Разви се вяла квадрипареза (по ММТ 0/5), сухожилно-надкостна арефлексия и поради клинични данни за развитие на дихателна недостатъчност болната бе оротрахеално интубирана, впоследствие трахеотомизирана и поставена на изкуствена белодробна вентилация (ИБВ) – режим IPPV за 20 дни. През този период са регистрирани разстройства в автономната нервна система – преходни хипотония, тахикардия, ретенционни нарушения. Проведе се контролно изследване на лумбален ликвор – без значителна динамика в количеството на белтъка – 117 мг% и без плеоцитоза. Вирусологичните изследвания за EBV, CMV и HSV в ликвор и серум показаха отрицателни резултати. Проведе се втори курс на

лечение с имуновенин в доза 0,4 g/kg в три последователни дни. Значително подобрене в огнищната неврологична симптоматика се отчете на третия месец след началото на заболяването – вяла квадрипареза (по ММТ 3/5), походката все още е невъзможна, пациентката провежда активна двигателна рехабилитация и физиотерапия.

Касае се за пациентка с остро развитие на полиневритен синдром – предимно двигателен, доказан електрофизиологично и ликворологично, при която след първоначално отчетено подобрене в огнищната неврологична симптоматика се регистрира втори пик на заболяването с много по-тежко развитие на клиничната картина до квадрипареза и дихателна недостатъчност изискваща ИБВ.

ОБСЪЖДАНЕ

Синдромът на Гилен – Баре е относително рядко срещано заболяване с годишна заболеваемост 1-2/100 хиля население (1). Представлява хетерогенен синдром с широк клиничен спектър, с различен ход, тежест, прогресия и изход (7). При голяма част от пациентите той протича с класическата картина от остро развиваща се възходяща симетрична слабост и сухожилно-надкостна арефлексия.

При 90% от случаите със СГБ в различен стадий на заболяването се появява спонтанна болка локализирана в гръбначния стълб, мускулите на тялото или крайниците. При 50% от пациентите може да бъде първоначална изява на заболяването (2). Механизмът за възникване на болката е многофакторен: резултат от дифузно възпаление на коренчетата на периферните нерви, на по-късен етап – резултат от дълготрайно обездвижване на пациентите. Повечето пациенти описват болката като пареща, пробождаща, понякога като мускулна треска, локализирана предимно в долните крайници и протежението на гръбначния стълб. Други описвани болкови синдроми при СГБ са миалгични оплаквания, понякога съпроводени с болезнени крампи в прасците; повишена локална мускулна чувствителност; висцералгия (9). В литературата рядко се срещат описания на случаи на СГБ, протичащи като радикулерни форми без развитие на изразени двигателни парези (10). Ранното диагностициране на такива пациенти е особено важно с оглед бързо изключване на широк спектър заболявания, които могат да протекат с остър болков синдром (ревматологични, остеомиелит, септичен артрит, травма, съдови заболявания на гръбначния мозък, миогенни увреди). Започването на съответно лечение с интравенозен имуноглобулин е решаващо за прогнозата на заболяването. Някои автори намират положителна корелация между интрузивността на болката при хоспитализацията и тежестта на неврологичния дефицит, като считат че това няма отношение към прогнозата на заболяването (10).

Рядко срещан вариант на СГБ е фаринго-цервико-брахиалния клиничен вариант, който се описва като изолирана лицева, орофарингеална и шийна слабост, включително и на горните крайници без засягане на долните крайници (8). Неговото диагностициране е особено трудно поради многообразието от заболявания, които могат да протекат с развитие на булбарна пареза (съдови, възпалителни, дегенеративни, туморни и други процеси в мозъчния ствол). Особено важни тук са провеждането на електромиографско и ликворологично изследване. ЕМГ разкрива данни за аксонално засягане на каудалната група ЧМН, както и на периферните нерви инервиращи мишицата. Ликворологичното изследване

доказва белтъчно-клетъчна дисоциация. При навременно и в адекватна доза започнато лечение с интравенозен имуноглобулин се подобрява в голяма степен далечната прогноза на пациента.

Най-често прогресията на неврологичната симптоматика продължава 1-2 седмици при 60% от болните и 3-4 седмици при повече от 30% от болните, след което настъпва фаза на стационаране, продължаваща няколко дни до седмици (5). Обикновено заболяването протича монофазно. В около 3% от пациентите може да се наблюдава рецидив на симптоматиката след първоначалното и подобрение или след стабилизиране на състоянието след лечение. В половината от тези болни рецидивите са повече от един (4). Клиниката на рецидивите не се различава от острата монофазна форма на заболяването. Всеки епизод се характеризира с остро начало, прогресия за няколко дни и последващо пълно или почти пълно възстановяване.

В заключение трябва да се отбележи необходимостта от познаване на широкия клиничен спектър на СГБ, за да не се допуска грешно диагностициране, забавяне началото на специфичното лечение и утежняване изхода на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990;27:21-24.
2. Cha-Kim A. Guillain-Barre syndrome. *J eMedicine* 2001;2:1-21.
3. Cornblath DR. Electrophysiology in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl):17-20.
4. Grand'Maison F, Feasby TE, Hahn AF, Koopman WJ. Recurrent Guillain-Barre syndrome: clinical and laboratory features. *Brain* 1992;115:1093-1106.
5. Hahn AF. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1998;352:635-641.
6. Hughes R, Rees J. Guillain-Barre syndrome. *Current Opinion in Neurology* 1994;7:386-392.
7. Hughes RAC. The concept and classification of Guillain-Barre syndrome and related disorders. *Rev Neurol* 1995;151:291-294 (Editorial).
8. Koga M, Yuki N, Ariga T, Morimatsu M, Hirata K. Is IgG anti-GT1a antibody associated with pharyngeal-cervical-brachial weakness or oropharyngeal palsy in Guillain-Barre syndrome? *J Neuroimmunol* 1998;86:74-79.
9. Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amirch R, Hahn A. Pain in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1997;48:328-31.
10. Manners PJ, Murray KJ. Guillain-Barre syndrome presenting with severe musculoskeletal pain. *Acta Paediatr* 1992;81:1049-51.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Диана Атанасова

София

Ул. Бяло море 7

УМБАЛ "Царица Йонна", клиника по неврология

Tel: + 359/ 2 9432 525

e-mail: drdiana2001@yahoo.co.uk

Описание на клинични случаи СЛУЧАЙ НА ОПТИЧНА РЕТРОХИАЗМАЛНА ЛЕЗИЯ С ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩА ЕТИОЛОГИЯ

A. Оскар¹, С. Черникова¹, П. Шотек¹, Р. Калпачки¹, А. Бочева¹, Б. Милев²

¹Клиника по Неврология, Университетска "Александровска" болница- София,
²Катедра по Рентгенология, Университетска "Александровска" болница- София

SUMMARY

A CASE OF OPTIC RETROCHIASMAL LESION WITH DEMYELINATING ETIOLOGY

*A. Oscar, S. Cherninkova, P. Shotekov, R. Kalpachki,
A. Bocheva, B. Milev*

A case of 20 year old woman, R.N.B., is presented, suffering multiple sclerosis who developed an acute retrochiasmal optic lesion with involvement of the right internal capsule, verified by MRI, as a new manifestation of the main demyelinating disease. The retrochiasmal lesion clinically appeared as a left upper homonymous quadrantanopia. The perimetric defect was objectified by the method of automated computed perimetry. The dynamic neuroophthalmological follow up for a period of 2 months showed no evidence of a perimetric defect with total regression of the field defect. The case presents a casuistic interest as an example of typical retrochiasmal lesion in the context of multiple sclerosis.

Keywords: computed perimetry, multiple sclerosis, retrochiasmal lesion, homonymous quadrantanopsia.

РЕЗЮМЕ

Представен е случай на болната Р.Н.Б.- 20 годишна, с дефинитивна множествена склероза, която на фона на пореден пристъп на основния демиелинизационен процес

развива акутно оптична ретрохиазмална лезия със засягане на задното краче на дясната капсула интерна, верифицирана при магнитнорезонансното изследване на главен мозък като демиелинизационна лезия. Ретрохиазмалната лезия клинически се проявява с картината на горна левостранна хомонимна квадрантопсия. Периметричния дефект е обективизиран с метода на автоматизирана статична периметрия. При динамичното невроофтальмологично проследяване на болната за период от два месеца, периметричният дефект претърпява пълно обратното развитие. Случаят представлява казуистичен интерес, като пример на типична оптична ретрохиазмална лезия в контекста на множествена склероза.

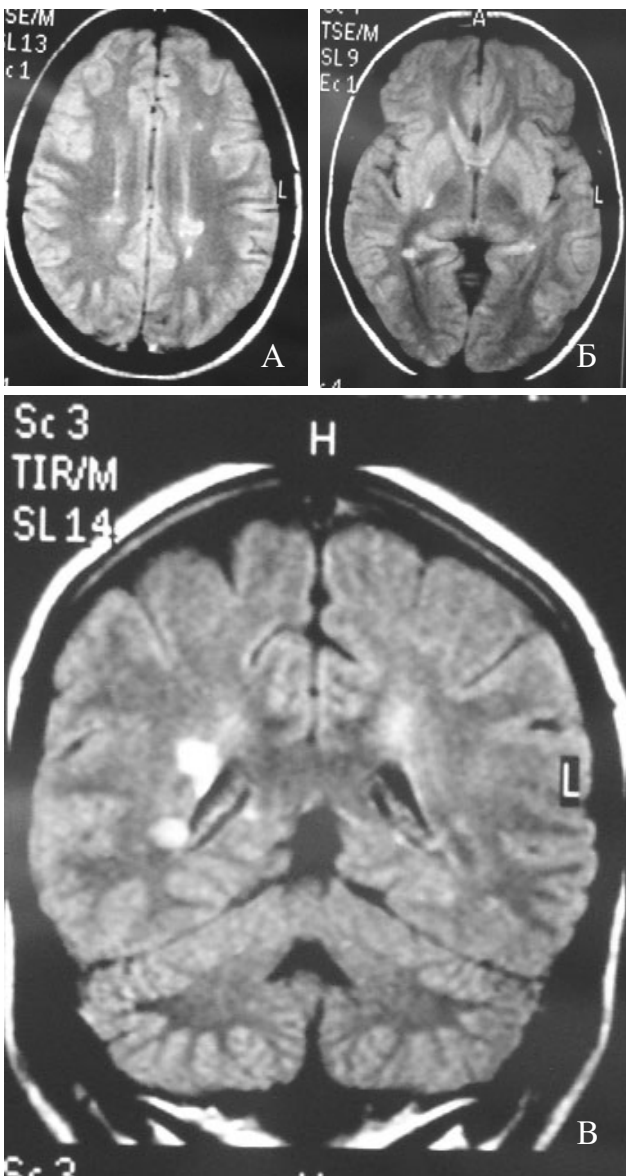
Ключови думи: компютърна периметрия, множествена склероза, ретрохиазмална лезия, хомонимна хемантопсия.

Засягането на зрителната аферентна система при болни с множествена склероза (МС) е честа находка, като при около 25% от болните това е първа проява на болестта /14/. За първи път лезии на зрителната аферентна система са описани от Uhthoff през 1890г /12/. При повечето случаи нарушеното зрение е резултат от засягане на прехиазмалната част на зрителната аферентна система (n. opticus), което е причина за поява на характерни монокуларни централни скотоми.

Невроофтальмологични проучвания при болни с множествена склероза и съпътстваща лезия на п. opticus, включващи приложение на кинетична-изоптерна и в последните години компютърна статична периметрия, са съобщавани и в нашата литература /1, 2/.

Въпреки това, отдавна е известно, че бинокулярни дефекти, израз на засягане на хиазмата или ретрохиазмалните сегменти на зрителната аферентна система, могат да се наблюдават при болни с МС /9, 15, 17/.

Патоанатомичните, електрофизиологичните и невроизобразяващите изследвания при болни от МС показват често засягане на ретрохиазмалните зрителни пъ-



Фиг.1

- А) Мултипленни, хиперинтензни в T2 огнищни поражения на перивентрикулярното бяло мозъчно вещество, както и на корона радиата; последните са с овална форма, ориентирани с дългата си ос перпендикулярно на епендимната повърхност на латералните мозъчни вентрикули.
- Б) Огнищна демиелинизация в областта на задното коляно на капсула интерна в дясно- хиперинтензна характеристика в T2 сериите.
- В) Типични множествени поражения на перивентрикулярното бяло мозъчно вещество двустранно, предоминантно в дясно, като лезиите са много по-отчетливо демаркирани на коронарните T2-FLAIR серици.

тища (плаки на демиелинизация), достигащо до 85% от пациентите /3, 8/. Въпреки това, честотата на клинично изявените ретрохиазмални лезии е много ниска. При голямо проучване върху 415 пациенти с МС, авторите не откриват случаи с клинично изявени ретрохиазмални лезии. При друго проучване наблюдаваната честота е 1.3% /7/. При най-голямото проучване с 2000 пациенти, описаната честота е 0.9% /14/.

В литературата има описани само 26 случая на болни от МС с клинично изявени ретрохиазмални лезии, документирани чрез МРТ /4, 14/. От тях 64% са жени, средната възраст е 32 години, като при 43% това е дебют на заболяването. При 47% от болните лезията, отговорна за съответната клинична симптоматика, е засягала оптичната радиация; при 35%- латералното коленичато тяло /4/ и при останалите 18%- вътрешната капсула /9, 17/. Съществува корелация между големината на лезията и клиничната проява, като само големите ретрохиазмални лезии могат да причинят клинично изявени хомонимни дефекти, които се характеризират с бързо обратно развитие /12, 14/. Зрителните евокирани потенциални със стимулация на половината зрително поле имат по- ниска чувствителност за детекция на ретрохиазмалните лезии в сравнение с прехиазмалните лезии /3, 8 14/.

Най-честите дефекти на зрителното поле при тези пациенти са хомонимните хемиянопсии /10/. Квадрантанопсии се срещат при 27% от пациентите. От описаните в литературата пациенти 38% са имали конгруентни дефекти /17/.

Представяме типичен случай на 20 годишна пациентка, Р.Н.Б., страдаща от MS, с ретрохиазмално засягане на зрителната аферентна система, лекувана през месец декември 2004 година в Неврологична Клиника на Университетска "Александровска" болница.

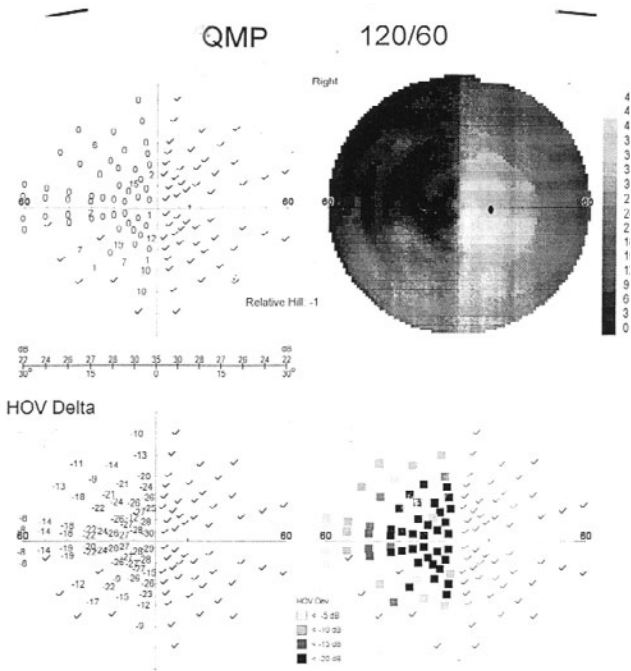
Анамнеза: Снета по данни на пациентката и придружаващата медицинска документация. Постъпва за първи път в Неврологична Клиника за диагностично уточняване и терапевтично повлияване по повод на персистиращи оплаквания от замъглено зрение. Около един месец преди настоящата хоспитализация се появява двоино виждане, слабост и изтръпване в левия крак, които отзвучали спонтанно, една седмица преди постъпването.

Соматичен статус: Везикуларно дишане, без добавени хрипове. РСД, с честота 72уг./мин, АН 110/70 mmHg. Корем- мек, неболезнен, черен гроб и слезка не се палпират увеличени. Крайници- без отоци и варици, съхранени периферни пулсации.

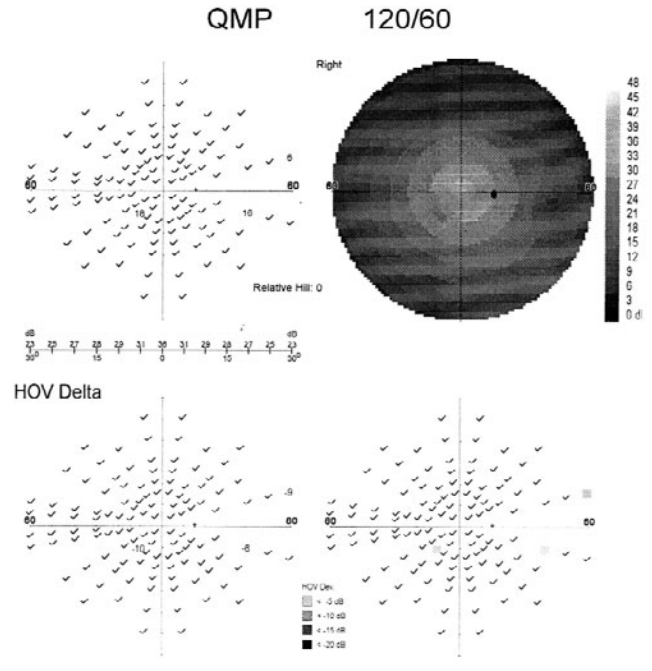
Неврологичен статус: При постъпването: *Квадрипирамиден синдром*- болестно оживени СНР за четирите крайника, липсват коремни рефлекс; *Дискоординационен синдром*- лека динамична атаксия, повече вдясно; *Левостранна горна хомонимна квадрантанопсия*. EDSS= 3.0 (P1, СП1, BS0, S0, ВВ0, V3, Сб0); **При изписването:** квадрипирамиден синдром, дискретно смутена дълбока сетивност за долни крайници, левостранен парацентрален хомонимен скотом; EDSS= 2.5 (P1, СП0, BS0, S1, ВВ0, V2, Сб0).

Изследвания: СУЕ 3; Hb 13.1; Htc 32.1; Eг 5.15; Leuco 20.2; Trom 305; Glu 4.38; Creat 94; общ белтък 66; албумин 44.1; серумна електрофореза: нормална; Ig G 6.59 g/l, Ig A 1.52 g/l, Ig M 1.34 g/l; Микроуес (-); урина- специфично тегло 1005, единични левкоцити на поле.

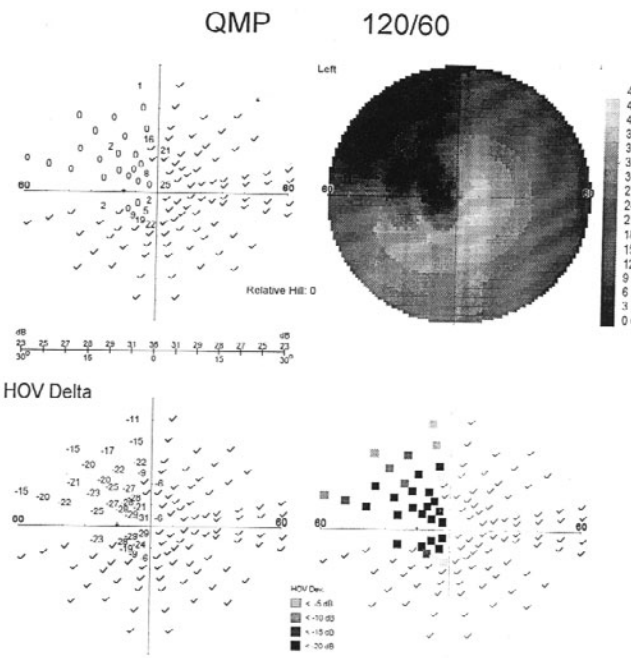
Лумбален ликвор: прозрачност пълна; фибринова мрежа няма; Еритроцити 341x10⁶/l; Левкоцити 45x10⁶/l; белтък 0.3 g/l; глюкоза 2.37 mmol/l; хлориди 125 mmol/l;



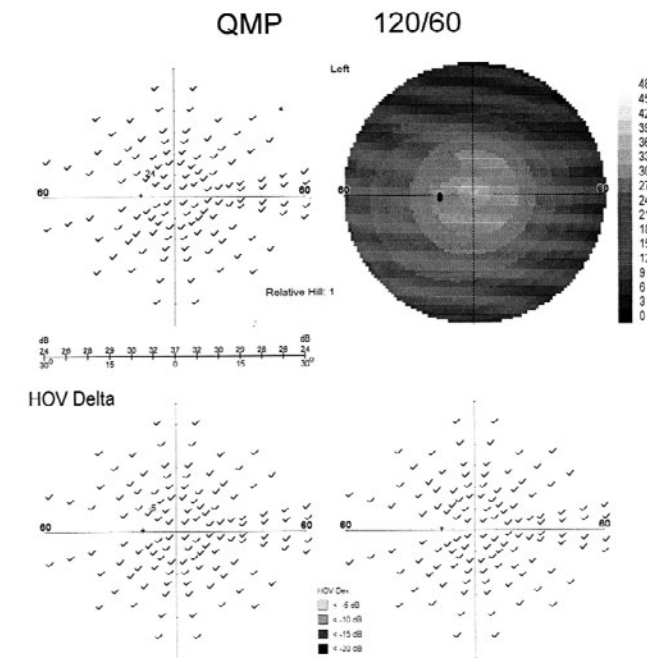
Фиг.2А Компютърна периметрия (nr. 11 full field) – левостранна горна хомонимна квадрантанопсия – дясно око.



Фиг.3А Компютърна периметрия (nr. 11 full field) – нормализация на зрителното поле след двумесечен период – дясно око.



Фиг.2Б Компютърна периметрия (nr. 11 full field) – левостранна горна хомонимна квадрантанопсия – ляво око.



Фиг.3Б Компютърна периметрия (nr. 11 full field) – нормализация на зрителното поле след двумесечен период – ляво око.

електрофореза: γ -глобулини увеличени. В γ -зоната наличие на две слабо изразени фракции; Ig G 83.6 mg/l, Ig A 2.43mg/l, Ig M 4.5mg/l, албумин 195.1 mg/l. Изследване на серума за лаймска болест: +/- отр.

Магнитно резонансна томография на главен мозък и цервикален отдел на гръбначния стълб - отчетливо "натоварването с лезии" на бялото мозъчно вещество- субкортикално темпорално и темпоро-париетално вляво с ангажиране на късите интерцептивни влакна, както и в десния центрум семиовале. Перивентрикуларно-двустранно, пери калозно и дълбоко темпо-

рално, в т.ч. в стрио-палидарната система вдясно. **Демиелинизационна лезия и в задното краче на дясната капсула интерна** /Фиг.1- а, б, в/. Инфратенториалното бяло мозъчно вещество, мозъчния ствол и шийния миелинов интактни. Не се установяват белези на Валериева дегенерация и паренхимна атрофия на мозъчния паренхим. Находката отговаря на прогредиентна форма на дисеминирана склероза.

ЕМГ- Нормална скорост на провеждане на двигателните влакна на изследваните нерви на краката.

Евокирани потенциали- ЗВП- подчертано смутена

зрителна аферентация двустранно при монокулярна стимулация на ляво око и в по-слаба степен при стимулация на дясно око, като и в двата случая промените са с превес в лявата хемисфера. *м.с. СЕП*- двустранно слухова аферентация на стволото ниво с нормално проводно време. Много дискретни данни за недобре организиран аферентен поток на високо стволото ниво в ляво, по-добре изразено при крос-стимулация на дясно ухо.

От проведените консултации се установи следното:

Невроофтальмолог: VOD= 0.9-1.0, VOD= 0.9-1.0 (с нагласа). Компютърна периметрия (пр. 11 full field)- левостранна горна хомонимна квадрантонопсия /Фиг.2/. Очни гъна: Папили, съдове, ретини, макули- в норма. На лице е ретрохиазмална лезия на зрителната аферентна система. Диагноза: На лице е ретрохиазмална лезия на зрителната аферентна система. При контролните невроофтальмологични прегледи се отчете за период от 2 месеца пълно обратно развитие на хомонимния квадрантонопсичен дефект до степен на нормализация /Фиг.3/.

Отоневролог: Данни за централен вестибуларен синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представен е случай на 20 годишна болна с акутно развитие на хомонимен квадрантонопсичен дефект, израз на ретрохиазмална лезия на зрителната аферентна система. Периметричният дефект е обективизиран с метода на автоматизираната статична периметрия. При хоспитализацията на болната в УМБАЛ "Александровска", Клиника по Неврология, въз основа на анамнестичните данни, неврологичния статус, ликворологичните, невроизобразяващи и други методи на изследване е доказано наличие на дефинитивна множествена склероза, церебро-спинална форма с ремитентен ход на протичане. Резултатът от МРТ ни дава основание на приемем, че периметричният дефект се дължи на плака, разположена в задното краче на дясната капсула интерна /11, 15, 18/. По правило диференциалната диагноза на хомонимните периметрични дефекти включва редица заболявания на централната нервна система, като съдови, неопластични, възпалителни, демиелинизираци и пр /6/. При динамичното невроофтальмологично проследяване на болната хомонимният квадрантонопсичен дефект претърпя пълно обратно разявление до степен на нормализация на зрителното поле за период от 2 месеца. Подобен благоприятен ход на зрителната симптоматика за кратък период от време е обичаен за множествената склероза /5,

9/. Поради много ниската честота на клинично изявиените ретрохиазмални лезии при болни с множествена склероза, описаният случай представлява казуистичен интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черникова, С., О. Калафатова. Изоптерно-периметрични изследвания при болни с множествена склероза. Неврология, психиатрия и неврохирургия, 1987, 26, 1, 41-46.
2. Черникова, С., В. Димова. Компютърно-периметричният метод в диагностиката на оптичната форма на множествена склероза. Български офталмологичен преглед, 1999, 4, 24-26.
3. Betsuin, Y., Y. Mashima, H. Ohde, "et al.". Clinical application of the multifocal VEPs. Curr-Eye-Res, 2001, 22, 1, 54-63.
4. Borruat, F., Siatkowski R., Schatz N. "et. al.". Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis. Neurology, 1993, 43, 1430-1432.
5. Bunin, Aia, A. Iakovlev. Pathology of the lateral geniculate body and visual function. Vestn-Oftalmol, 2003, 119, 1, 46-9.
6. Friedman, D. Multiple sclerosis simulating a mass lesion. J-Neuroophthalmol, 2000, 20, 3, 147-153
7. Hawkins K., M. Behrens. Homonymous hemianopia in multiple sclerosis. Br J Ophthalmol, 1975, 59, 334-337.
8. Herbst, H., A. Ketabi, P. Thier, "et al.". J. Comparison of psychophysical and evoked potential methods in the detection of visual deficits in multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1997, 104, 82-90.
9. Hornbrook R., DH Miller, M. Newton, "et al.". Frequent involvement of the optic radiation in patients with acute isolated optic neuritis. Neurology, 1992, 42, 77-79.
10. Gunduz, K., K. Cansu, S. Buldukdar, "et al.". Homonymous Hemianopsia as the Initial Manifestation of Multiple Sclerosis. Ophthalmologica, 1998, 212, 215-220.
11. Mao-Draayer, Y., H. Panitch. Alexia without agraphia in multiple sclerosis: case report with magnetic resonance imaging localization. Mult-Scler, 2004, 10, 705-707.
12. McDonald, W., D. Barnes. The ocular manifestations of multiple sclerosis. Abnormalities of the afferent visual system. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55, 747-752.
13. Patterson, V., J. Heron. Visual field abnormalities in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1980, 43, 205-209.
14. Plant, G., A. Kermodie, G. Turano, "et al.". Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials and magnetic resonance imaging. Neurology, 1992, 42, 68-76.
15. Rosenblatt, M., M. Behrens, M. Zweifach, "et al.". Magnetic resonance imaging of optic tract involvement in multiple sclerosis. Am J Ophthalmol, 1987, 104, 74-79.
16. Tsuda, H., H. Ishikawa, H. Matsunaga, "et al.". A neuro-ophthalmological analysis in 80 cases of multiplesclerosis. Rinsho-Shinkeigaku, 2004, 44, 8, 513-521.
17. Tsuda, H., H. Ishikawa, M. Iwata, "et al.". A case of multiplesclerosis with incongruous homonymous hemianopia due to lateral geniculate body lesion. Rinsho-Shinkeigaku, 2003, 43, 370-373.
18. Walderveen, M., F. Barkhof, O. Hommes, "et al.". Correlating MR imaging and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. Neurology, 1995, 45, 1684-1690.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Александър Оскар,

София, Бул. "Г. Софийски" 1, Катедра по Неврология, Клиника по Неврология, УМБАЛ "Александровска"

e-mail: alekoscar@shalom.bg

GSM: +359 888 87 47 60

Сл. тел.: 02 9230 466

Описание на клинични случаи ЕКСТРАКРАНИАЛНА ПОСТОЯННОВЪЛНОВА ДОПЛЕРОВА СОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКАТА НА ОСТРА АОРТНА ДИСЕКАЦИЯ СЪС ЗАСЯГАНЕ СЪДОВЕТЕ ИЗХОДЯЩИ ОТ НЕЯ

Е. Василева

Клиника по неврология УМБАЛ "Царица Йоанна" София

SUMMARY

EXTRACRANIAL CONTINUOUS WAVE DOPPLER SONOGRAPHY IN ACUTE AORTIC DISSECTION

E. Vassileva

Acute aortic dissection is the leading cause of death in patients with aortic pathology. The case of atypical acute aortic dissection is presented. Extracranial continuous wave Doppler sonography revealed signs of involvement of the right common carotid, right subclavian and vertebral artery.

56 year old patient with arterial hypertension, with sudden appearance of left side hemiplegia and vomiting. All laboratory investigation, as well as chest radiography, electrocardiography were normal. CT of the brain revealed early signs of right sided brain infarction.

The aortic dissection with involvement of the following artery – right innominate artery, right common carotid artery, right subclavian artery was suspected after extracranial doppler sonography as well as transcranial doppler sonography data analysis.

Key words: aortic dissection, Doppler sonography.

РЕЗЮМЕ

Настоящата статия представява клинично описание на случай с атипично протекла остра аортната дисекация със засягане съдовете на аортната дъга, диагностицирана с екстракраниална постоянновълнова доплерова сонография.

Касае се за пациент на 56 годишна възраст, с артериална хипертония, развил внезапно левостранна хемиплегия, придружена от многократно повръщане. Рутинните лабораторни кръвни и биохимични изследвания, ЕКГ, рентгенографията на бял дроб и сърце не показаха отклонение от нормата. КТ на главен мозък разкри ранни белези на десностранна хемисферална мозъчна исхемия. Анализът на данните, получени от проведената екстракраниална постоянновълнова доплерова сонография и транскраниалната доплерова сонография насочи към дисекация на аортната дъга с ангажиране на артериите, изходящи от нея – трункус брахиоцефаликус, дясна обща сънна артерия, дясна подключична артерия.

Ключови думи: дисекация на аортата, доплерова сонография.

Острата дисекация на аортата е едно от най-тежките и динамично протичащи заболявания. Фаталният естествен ход на заболяването, с 50% смъртност в първите две денонощия изисква бързо и точно диагностициране. Смъртността от нелекувана аортна дисекация се увеличава с 1-2% на час след първите прояви, като по-малко от 40% от болелите преживяват 24 часа и под 10% - 72 часа (1,2).

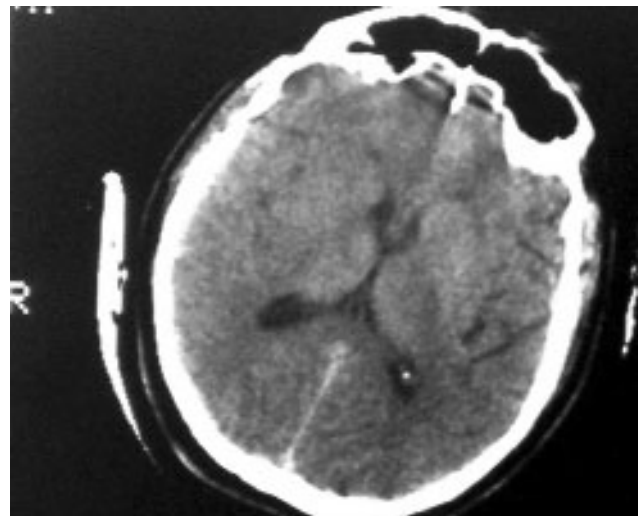
Острата аортна дисекация е с честота 27-32/милион за година (3-5). По патоморфологични данни, това е най-честото недиагностицирано заболяване (6), като при първи преглед суспектни данни се устано-

вяват само в 43% от случаите, които по-късно са потвърдени (7). Острата аортна дисекация обаче е необичайно за рутинната неврологична практика заболяване, особено във варианта на атипично протичане.

Представяме пациент с атипична остра дисекация на аортната дъга със засягане съдовете изходящи от нея, протекла с клинична картина на исхемичен инсулт.

Касае се за пациент на 56 годишна възраст, с анамнестични данни за артериална хипертония с давност от три години, който в края на работния ден развива внезапно слабост в леви крайници, придружена от многократно повръщане. При прегледа бе установена централна левостранна хемиплегия, централна лезия на 7 и 12 ЧМН и левостранна хемипарезия.

Рутинните лабораторни изследвания, рентгенографията на бял дроб и сърце и електрокардиограма-



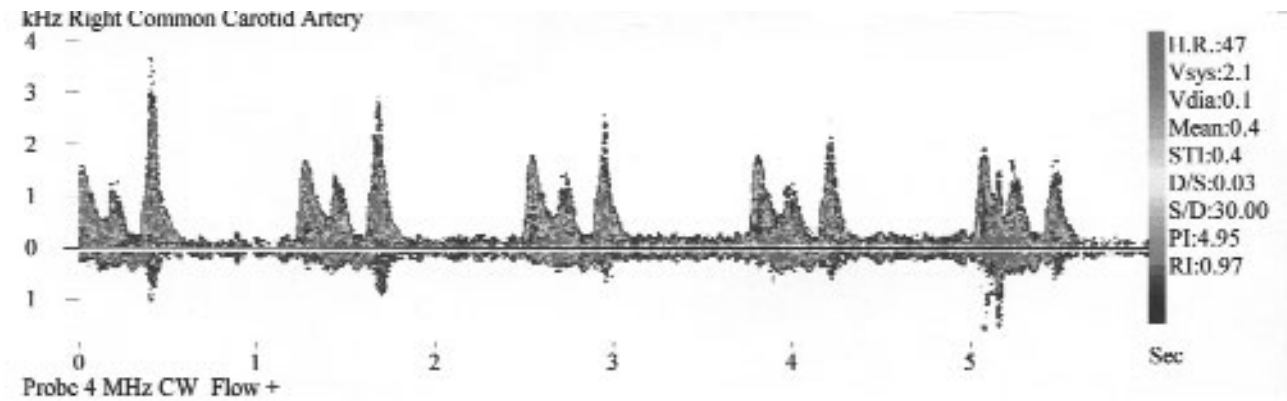
Фиг.1. КТ на главен мозък – три часа след възникване на исхемичния инсулт – ранни белези на исхемия в дясна мозъчна хемисфера.

та не показаха отклонение от нормата.

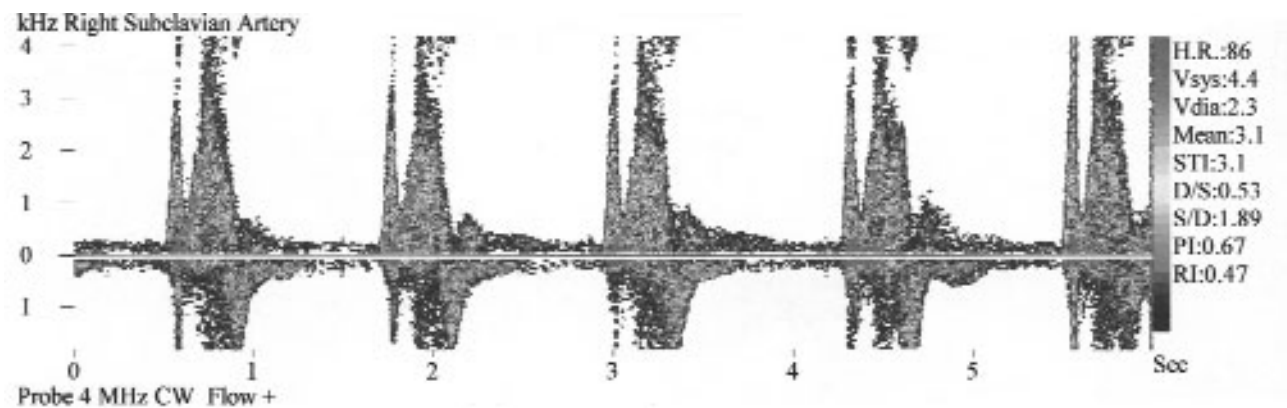
КТ на главен мозък, осъществен три часа след началото на симптоматиката отхвърли възможността за интрапаренхимен кръвоизлив и показва ранни белези на десностранна хемисферна мозъчна исхемия (фиг.1).

Седемнадесет часа по-късно бе осъществена екстракраниална постоянновълнова и транскраниална доплерова сонография, която насочи към процес, ангажиращ дясна обща сънна артерия, съответно дясна вътрешна сънна артерия, дясна подключична артерия, както и дясна вертебрална артерия

Находката от **екстракраниалната доплерова сонография** може да се характеризира по следния начин:



Фиг.2 Доплерова находка в дясна обща сънна артерия



Фиг.3 Доплерова находка от дясна подклучична артерия

Дясна страна: индиректни данни за наличие на двоен лумен в общата сънна артерия (фиг.2), липса на кръвоток в дясна вътрешна сънна артерия, данни за дисекация на дясна подклучична артерия (фиг.3), значима асиметрия в доплеровите криви на артерия брахиалис (фиг.4 А и Б), високорезистентен патерн с ретроградна компонента в дясна вертебрална артерия (фиг.5). Данните са в съответствие с установената разлика в артериалното налягане на двете ръце – 150/90 в ляво, 100/70 в дясно.

Лява страна: повишено съдово съпротивление на общата сънна артерия, нормален кръвоток за лява вътрешна сънна артерия и лява подклучична артерия, компенсаторно повишен кръвоток в лява вертебрална артерия.

ТРАНСКРАНИАЛНА ДОПЛЕРОВА СОНОГРАФИЯ

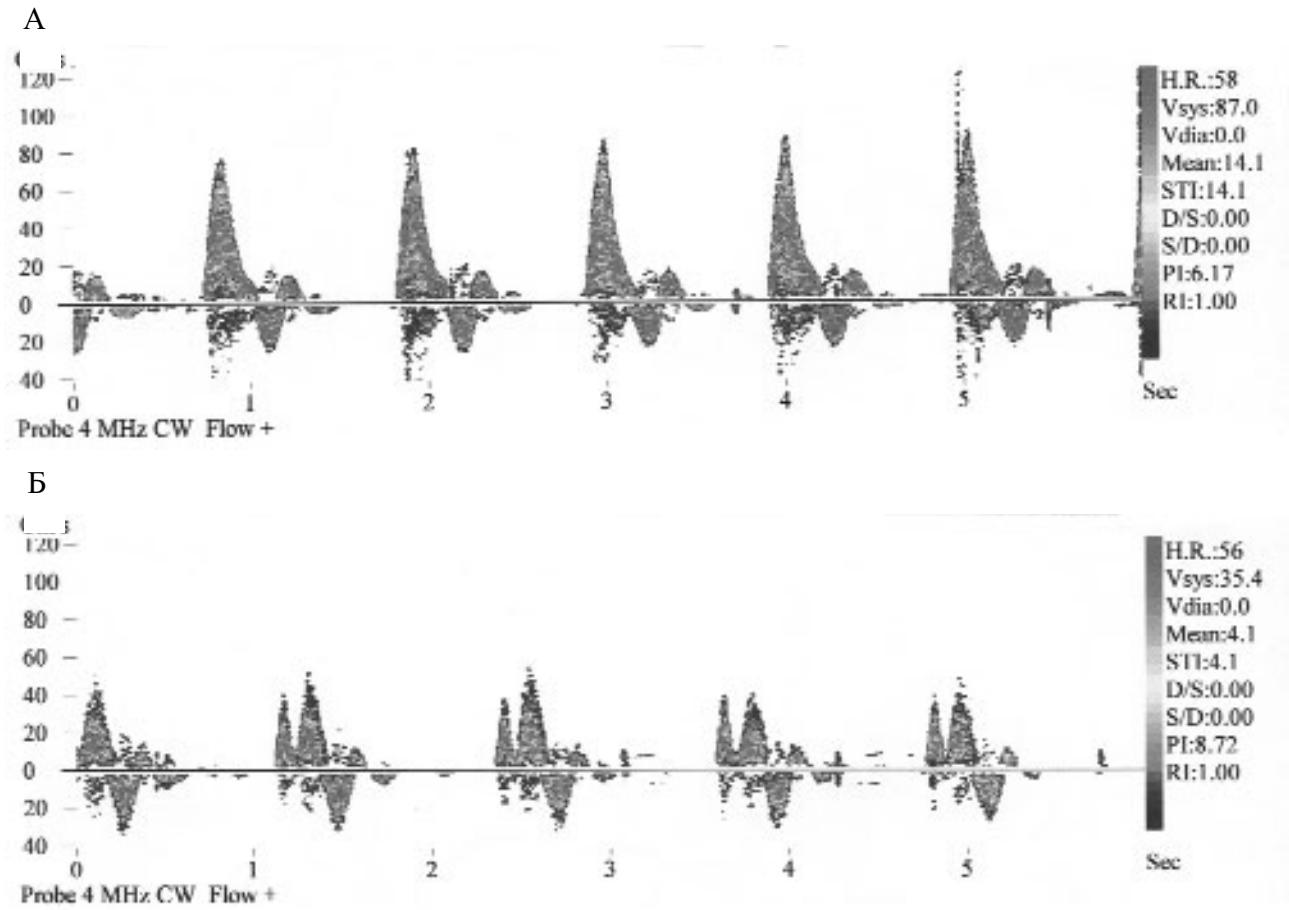
Нормален кръвоток за средна, предна и задна мозъчни артерии в ляво, силно редуциран – до липсващ кръвоток в дясна средна мозъчна артерия (фиг.6А и Б)

Анализът на данните от проведеното доплеро-сонографско изследване насочиха към дисекация на аортната дъга с ангажиране на артериите, изходящи от нея – трункус брахиоцефаликус, дясна обща сънна артерия, дясна подклучична артерия. Следващия етап – провеждане на цветна дуплекс доплерова сонография и ехокардиография не бе осъществен поради леталния изход на пациента, настъпил внезапно с картината на срив на хемодинамиката и спиране на сърдечна дейност – 19 часа след поява на симптоматиката.

Патоанатомичните данни потвърдиха наличието на дисекация на аортната дъга – тип А по Станфордската класификация, с начало от аортната клапа, дисекиране на трункус брахиоцефаликус, дясна обща сънна артерия и дясна подклучична артерия с обтуриране изхода на вътрешната сънна артерия, както и руптура на дисекацията в перикарда с хемоперикард.

ОБСЪЖДАНЕ

Касае се за пациент, постъпил по спешност в клиниката, с характерна клинична картина, насочваща към остър мозъчносъдов инцидент. Проведената компютърна томография потвърди наличието на исхемичен инсулт. Още на този етап впечатление направи на мозъчната исхемия – налице бяха ранни КТ данни за исхемия в целия съдов басейн на дясна средна и предна мозъчни артерии, което е една от характерните особености на мозъчните инсулти при дисекация на аортата. Проведената електрокардиография и кардиологична консултация доведоха до заключение за наличие на артериална хипертония, без други кардиологични заболявания. Направената рентгенография на бял гроб не показа патологични промени. Започнато бе рутинно лечение и наблюдение. В този случай единствено данните от конвенционалната екстракраниална доплерова сонография насочиха към диагностициране на основното заболяване. Осъществяването на цветна дуплекс доплерова сонография при дисекация на общата сънна артерия би улеснило значително диагностиката, поради възможността за директно визуализиране на процеса с установяване наличието на двоен лумен и дисекира-



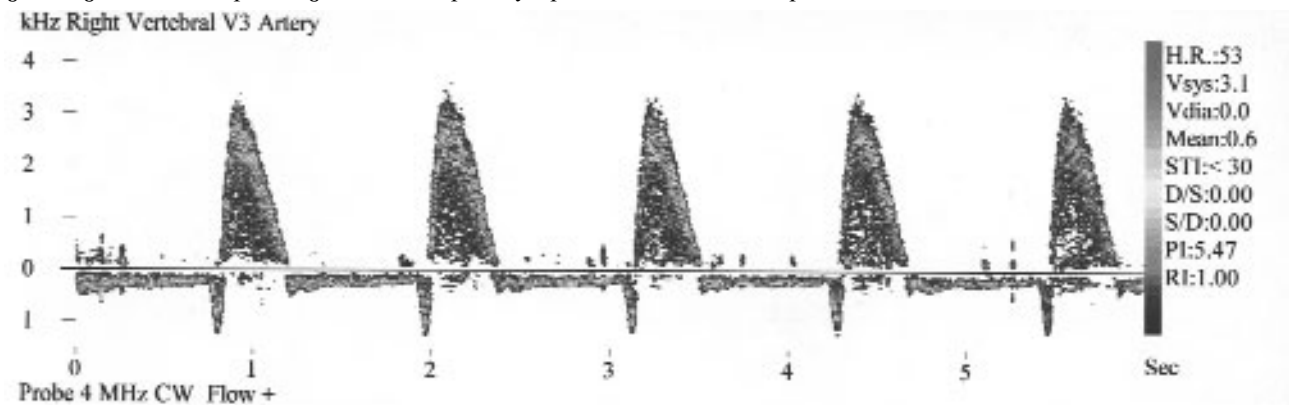
Фиг. 4А и Б. Значима асиметрия в двете брахиални артерии.

ща мембрана.

Клиничната картина на острата аортна дисекция е изключително характерна, поради което в много случаи диагнозата се поставя още въз основа на анамнестични данни, соматичен и кардиологичен статус. При нашия пациент обаче е налице атипично протичаща дисекция на аортната гъга. На първо място липсва болкова симптоматика, която е от основно значение за диагнозата. Болка се среща при 95% от случаите с аортна дисекция и обикновено е остра, силна, разкъсваща, с типична локализация. Може да се излъчва в гръдната стена (при дисекция на възходящата аорта), към шията, челюстите – при ангажиране на аортната гъга, а при засягане на десцендентната аорта – да има интерскапуларна ло-

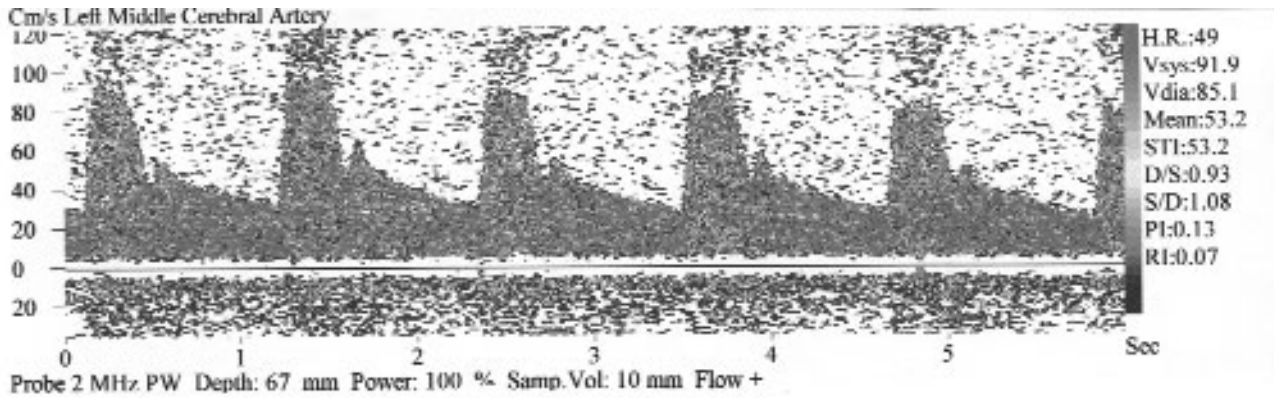
кализация. Най-интензивна е в началото на процеса, за разлика от тази при миокарден инфаркт.

Само в 2 до 5% от случаите може да липсва болкова симптоматика (8). И точно тези случаи представляват диагностичен проблем, тъй като правилното лечение закъснява. Ненавременното диагностициране е предпоставка освен за неправилно поведение, но и за приложение на противоположани медикаменти. В литературата са описани случаи на приложение на тромболитична терапия при пациенти с остра аортна дисекция, протекла с клиничната картина на миокарден инфаркт (9-12). В ерата на тромболитата, подобен риск съществува и за пациентите с исхемичен инсулт, резултат от аортна дисекция. Приложението на тъканен плазминоген ак-

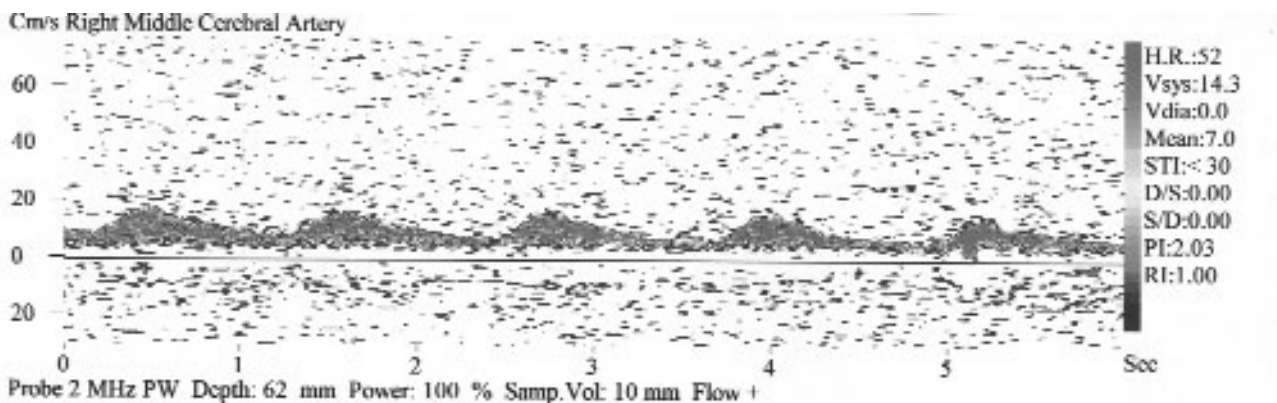


Фиг.5. Високорезистентен патерн с ретроградна компонента в дясна вертебрална артерия.

А



Б



Фиг 6 А и Б. Лява и дясна СМА. Липсва кръвоток в дясна средна мозъчна артерия

тиватор в тези случаи би довело до ранна смърт поради хемоторакс, хемоперикард, както и до забавяне на евентуално хирургично лечение.

Следващ важен белег, който в нашия случай беше налице, е установяване на пулсови разлики в крайниците. Разликата в артериалното налягане бе единственият характерен за това заболяване симптом, въпреки че такава може да се установи и при хронична тромбоза на подключичната артерия.

В представения случай липсваха обичайните кардиологични симптоми: диастолен шум на аортата, аортна инсуфициенция, артериална хипотония, кардиогенен шок, повишено централно венозно налягане, и др.

Неврологична симптоматика се регистрира в 18% до 30% от случаите с аортна дисекация (3). При проксимална дисекация най-честата проява е мозъчната исхемия, докато дисталната дисекация се извява с гръбначномозъчна исхемия и исхемични невропатии. Исхемичен инсулт, резултат на остро настъпила каротидна обструкция се открива при 5 до 10% от случаите с аортна дисекация. Симптоматиката от страна на гръбначния мозък е малко по-честа и включва различни синдроми: трансвизуална лезия на главния мозък, прогресивна миелопатия, спинален инфаркт, параплегия, понякога с преходен характер, квадриплегия и др.

Рентгенографията на сърцето и белите гробове показват в 80-90% от случаите разширение на медиастиналната сянка, особено в горната част и по по-

сока наляво. Получават се данни за кардиомегалия, перикарден или плеврален излив, особено левостранен, разгъната и проминираща аортна сянка, "ефект на двойния лумен". Рентгенографията е бърз диагностичен тест, но в до 20% от случаите обаче може да е негативна (13), както беше в нашия случай.

Единственият друг описан в българската литература случай на остра дисекация на аортата със засягане съдовете на аортната дъга, който е изследван с доплерова сонография, касае пациент с типична клинична картина, чиято диагноза е поставена чрез трансторакална и трансезофагеална ехокардиография. За разлика от нас М Станева и др. докладват резултатите от цветната дуплекс доплерова сонография (14), които са особено показателни за такава патология.

В заключение установяването на разлика в артериалното налягане на двете ръце и прецизното доплеросонографско изследване дори с рутинна екстракраниална доплерова сонография могат да бъдат от полза в диагностиката на атипично протичащата дисекация на аортната дъга със засягане на съдовете изходящи от нея.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anagnopoulos C, Prabhakar M, Kittle C et al. Aortic dissection and dissection aneurysm. Am J Cardiol. 1972, 30, 263-73.
2. Sarasin F, Louis-Simonet M, Gaspoz J et al. Detecting acute thoracic aortic dissection in the emergency department time constraints and choice of the optimal diagnostic test. Ann Emerg Med 1996, 28, 278-88.
3. Bickerstaff L, Pairolo P, Hollier L et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. Surgery. 1982, 92, 1103-8.
4. Svensjo S, Bengtsson H, Berrdqvist D. Thoracic and thoracoabdominal aortic

aneurysm and dissection: an investigation based on autopsy. *Br J Surg.* 1996, 83, 68-71.

5. Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. Diagnosis and management of aortic dissection Task Force Report *Eur Heart J.* 2001, 22, 1642-1681.

6. Burke M, Aghababian R, Blackburne B. Use of autopsy results in the emergency department quality assurance plan. *Ann Emerg Med.* 2000, 18, 46-50.

7. Sullivan P, Wolfson A, Leckey R et al. Diagnosis of acute thoracic aortic dissection in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2000, 18, 46-50.

8. Khan I. Clinical Manifestations of Aortic Dissection. *J Clin Basic Cardiology.* 2001, 4, 254-267.

9. Khoury N, Borzak S, Gokli et al. Inadvertent thrombolytic administration in patients without myocardial infarction: clinical features and outcome. *Ann Emerg Med.* 2006, 28, 289-93.

10. Marian A, Harris S, Pickett J et al. Inadvertent administration of rtPA to a patient with type I aortic dissection and subsequent cardiac tamponade. *Am J Emerg Med.* 1993, 11, 613-5.

11. Flemming K, Brown R. Acute Cerebral infarction Caused by Aortic Dissection: Caution in the Thrombolytic Era. *Stroke.* 1999, 30, 477-478.

12. Kamp T, Goldschmidt-Clermont P, Brinker J et al. Myocardial infarction, aortic dissection and thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 1994, 128, 1234-1237.

13. Earnest F, Muhm J, Sheedy P. Roentgenographic findings in thoracic aortic dissection. *Mayo Clin Proc.* 1979, 54, 43-50.

14. Станева М, Рагева С., Илиев Р. Остра гусекация на аортата I тип по Де Бейки със засягане на събовете на аортната дъга. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2004, 2, 123-127.

Адрес за кореспонденция
Д-р Е. Василева
Клиника по неврология
МБАЛ "Царица Йоанна"
Ул. "Бяло море" 8
София

Описание на клинични случаи АРТЕРИАЛНИ И ВЕНОЗНИ ТРОМБОТИЧНИ ИНЦИДЕНТИ ПРИ ХОМОЗИГОТ ЗА ФАКТОР V LEIDEN

Ц. Цанкова¹, И. Стайков¹, М. Рашева¹, Е. Ваврек¹, А. Цончева²

¹Клиника по Неврология, УМБАЛ "Царица Йоанна"

²Централна клинична лаборатория, УМБАЛ "Александровска Болница"

SUMMARY

ARTERIAL AND VENOUS THROMBOTIC INCIDENTS IN A PATIENT HOMOZYGOUS FOR THE FACTOR V LEIDEN

*Tz. Tzankova, I. Staikov, M. Rascheva, E. Vavrek,
 A. Tzoncheva*

The factor V Leiden thrombophilia is caused by one point mutation in the gene for factor V, which is responsible for the coagulation. The mutation produces a resistance to the activated protein C and a hypercoagulable state. The clinical features are rather variable, according to the genotype, predisposing factors and the other accompanying factors for thrombophilia. The main clinical demonstration is venous thrombembolism with the most common localization in the deep veins of the legs. Although there are reports for a myocardial infarction and strokes in young individuals, the thrombophilia is considered to be not very risky for an arterial thrombosis.

We report a case of a young patient homozygous for the factor V Leiden with transient ischemic attacks and an ischemic stroke at a young age and a recurrent deep vein phlebothrombosis of the legs, with a pulmonary thrombembolism after the age of 29 years. Other accompanying pathogenetic factors are an early arterial hypertension, a polycythemia, a moderate hyperhomocysteinemia, an episodic increasing of the levels of the anticardiolipin antibodies, obesity and immobilization. After the proving of the factor V Leiden mutation with a DNA analysis, the patient is treated with an anticoagulative therapy. Because of the lack of effect of Sintrom on the examined factors of the coagulation, the oral anticoagulative therapy is replaced with a low molecular weight heparin.

In conclusion we discuss the necessity of an examination of the factor V Leiden-mutation in young patients with

recurrent vascular incidences.

Key Words: Factor V Leiden, venous thrombosis, arterial thrombosis, epilepsy, anticoagulative therapy.

РЕЗЮМЕ

Фактор V Leiden (F V Leiden) тромбофилията се дължи на една точкова мутация в гена за фактор V на кръвосъсирването, причиняваща резистентност към активиран протеин C и хиперкоагуляционен статус. Клиничната и изява е твърде вариабилна в зависимост от генотипа, от наличие на предразполагащи обстоятелства или на съпътстващи други фактори за тромбофилия. Главната и клинична манифестация е венозен тромбемболизъм с най-честа локализация дълбоките вени на краката. Не се смята особено рискова за артериални тромбози, макар че има съобщения за миокарден инфаркт и исхемични инсулти при млади хора.

Представен е случай на хомозигот за Factor V Leiden претърпял транзиторни исхемични атаки и исхемичен мозъчен инсулт в юношеска възраст и рецидивиращи дълбоки флеботромбози на краката с белодробен тромбемболизъм след 29 годишна възраст. Като съпътстващи патогенетични фактори в случая са ранна малигна артериална хипертония, полицитемия, умерена хиперхомоцистинемия, епизодично завишаване на антикардиолипинови антитела, наднормено тегло и известна имобилизация. След доказване на F V Leiden мутацията с ДНК анализ е оставен на постоянна антикоагулантна терапия, като пероралният кумаринов антикоагулант е заменен с нискомолекулярен хепарин поради показана неефективност на Sintrom върху изследваните показатели на кръвосъсирване.

В заключение се обсъжда необходимостта от изследване и на F V L – мутация при рецидивиращи съдови инциденти в млада възраст.

Ключови думи: F V – Лайден, венозни тромбози, артериални тромбози, епилепсия, антикоагулантна терапия.

При нормална хемостаза активираният Protein C (APC) ограничава кръвосъсирването чрез протеолитична инактивация на фактори Va и VIIIa. За да постигне тази ефективност се нуждае от един неензимен фактор – Protein S. Феноменът резистентност към APC се свързва с хомо и хетерозиготност за една точкова мутация в гена за фактор V, причиняваща синтеза на дефектна молекула (F V Q 506 или F V Leiden), която се инактивира забавено от APC (3) и причинява лек хиперкоагулационен статус (7). Алерната честота на тази мутация в Dutch популацията е около 2% и е десетина пъти по-висока от тази на всички други известни генетични рискови фактори за тромбози заедно.

Диагностициране на F V Leiden тромбофилията се извършва чрез коагулационен скрининг тест, базиран на aPTT или чрез молекулярно генетично тестване (2,5,7).

Хетерозиготност за F V Leiden се свързва с леко повишен риск за венозна тромбоза и се унаследява автосомно доминантно. Хомозиготност и много по-висок тромботичен риск се унаследява по автосомно рецесивен тип (7).

Главната клинична манифестация на F V Leiden тромбофилията с венозен тромбемболизъм с най-честата локализация дълбоките вени на краката, но има описани случаи с тромбоза на централната ретинална вена, на дурален синус и на хепатална вена. При бременни жени освен тромбемболизъм може да предизвика и загуба на плода след първо тримесечие, прееклампсия или отлепване на ретината. Преобладава мнението, че не е значим рисков фактор за артериални тромбози (2,7), макар че има отделни съобщения за инфаркти на миокарда при млади хора със и без други кардиоваскуларни рискови фактори, както и за исхемични инсулти при деца и млади възрастни (1,9).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на хомозигот за F V Leiden с последователно развитие на исхемични мозъчни инциденти и рецидивиращи дълбоки флеботромбози на краката с белодробен тромбемболизъм.

Пациентът БТИ на 30 години е познат на Клиниката от петнадесетина години, насочен към нас за наблюдение от Втора детска специализирана болница. Има фамилна обремененост с артериална хипертония (АХ) по двете генетични линии, без данни за ранни и рецидивиращи съдови инциденти. За първи път му е измерено високо кръвно налягане 140/110 на деветгодишна възраст. Още през следващите няколко години загързва трайна високостепенна АХ с малигнен ход, с многократни хипертонични кризи, протичащи с кръвно налягане до 220/120. От проведени обстояйни изследвания, включително реновазография, КАТ на надбъбречните жлези, хормонални и имунологични изследвания е отхвърлена тезата за ендокринно обусловена АХ, реновазална хипертония и такава, свързана със системно заболяване на съединителната тъкан.

На четиринадесет годишна възраст след поредна хипертонична криза и рязко понижаване на кръвното налягане с хлофазолин се събужда блед, изпотен, брадикардичен, с неясен говор. Малко по-късно се появява десностранна централна лицева пареза, станал сомнолентен, на времена психомоторно възбуден. При стационариране в неврологична клиника е преценено, че е прекарал транзиторна исхемична атака в басейна на лявата средна мозъчна артерия.

На седемнадесет годишна възраст при RR 220/110 прави нов мозъчно-съдов инцидент с левостранна централна хемипареза с участие на VII ЧМН, левостранна хемипареза и хемипареза.

През същата (1991) година получава за първи път генерализиран тонично-клоничен гърч със загуба на съзнание и прехапване на езика. От тогава периодично има полиморфни пристъпи, най-често с характер на вторично генерализирани парциални моторни. Неколкократно след епилептичен припадък или на фона на високо кръвно налягане получава задълбочаване на левата остатъчна неврологична симптоматика в ляво.

Наред с периодичния контрол на ЕЕГ, КАТ и МРТ на главния мозък (без изявени инфарктни зони), двустранна каротидна ангиография (без доловими патологични промени) неколкократно са извършвани и всички биохимични и хематологични изследвания. От последните прави впечатление, че макар и в референтни граници, стойностите на хемоглобина, еритроцитите и хематокрита са винаги около горната граница на нормата. Еднократно са установени завишени стойности на липидите с ниска плътност. Изключен е дефицит на Protein C и Antitrombin III. При изследване за антикардиолипинови антитела еднократно е установена повишена стойност на IgM (21 при норма 11). Изследването за циркулиращи имунни комплекси е в норма.

С диагноза “Артериална хипертония III ст., състояние след многократни хипертонични кризи и исхемичен инсулт в БДСМА, съдова епилепсия” болният години наред е с постоянна антихипертензивна и съдоразширяваща терапия и с различни антиепилептични медикаменти. Последната схема на антиконвулсивна терапия, показала най-добра ефективност, е Lamictal 200 mg + Керпра 3000 mg дневно.

През пролетта на 2004 година започва да се оплаква от болки със стягащ характер в гръдния кош и лека слабост в краката при умора. След рентгенографии на гръбначния стълб и ЕМГ с данни за коренчева увреда на цервикални и лумбосакрални нива е приета диагноза: “Деформираща спондилоза с радикулерен синдром; Обезитас.” От лабораторните изследвания по това време прави впечатление висока стойност на протромбиновото време (120%) и гранични стойности на Ег (5.49 x 1012/l), Нв (167 g/l) и Нт (0.49), с леко завишени КК и АДХ.

През есента на същата година се диагностицира клинично и Доплерсонографски феморопопитеална флеботромбоза последователно на двата крака, с рецидивиращ характер. По повод на повтарящи се боджи в гърдите, задух, кашлица и фебрилитет се лекува двукратно в пулмологична клиника с диагноза: “Белодробен тромбемболизъм – хронично рецидивираща микроемболична форма”. Започва лечение с антикоагулантни дози интравенозен Нерагін, високи дози (2 x 1.0 ml) Фрагипаргін и в последствие с перорален антикоагулант. На фона на умерена доза Sintrom персистира нормално или удължено (до 130%) протромбиново вре-

ме и бързо съсирване на кръвта при венепункция. Хемоглобинът достига стойност 195 g/l и еритроцитите – над $6 \times 10^{12}/l$. Изказва се съмнение за полицитемия. Изследвани са отново Protein C и Antithrombin III – в норма.

Появата на дълбоки флеботромбози, наложи изследване на хомоцистин в кръв и урина в лабораторията за тъканни маркери. Установената умерена хиперхомоцистинемия (16.79 $\mu\text{mol}/l$ при норма 3.4 до 13.8 $\mu\text{mol}/l$) беше повод за генетично изследване за съответен генетичен полиморфизъм (ДНК анализ в лабораторията по молекулярна патология на СБАЛАГ “Майчин дом”). Не се установиха данни за метилентетрахидрофолат редуктазен полиморфизъм. Установи се хомозиготно носителство на мутация при R 506 Q (фактор V Leiden), при липса на мутация за протромбиновия ген G 22010A.

Доказването на F V Leiden мутацията и цялата клиничко-лабораторна констелация при болния налага постоянно лечение със Sintrom. Поради незадоволително, дори липсващо повлияване на показателите на кръвосъсирване (INR 0,92 при 2 1/2 таблетки Sintrom дневно, 1.0 – при седмично лечение с 3 таблетки дневно и 0.72 – при увеличена дневна доза на 3 1/2 таблетки), след консултация с хематолог и хемостазиолог се взе решение да остане на постоянно лечение с Fraxiparine 0.4 ml s.c. дневно.

ОБСЪЖДАНЕ:

Повечето автори, запознати с проблема, са съгласни, че клиничната изява на F V Leiden тромбофилията е изключително вариабилна (7,8). Немалко носители на мутацията никога не развиват тромбози. Родителите на нашия болен, вероятно хетерозиготи за F V Leiden, досега нямат такава анамнеза. Макар, че мнозина развиват тромбозата едва в сравнително напреднала възраст, някои имат рецидивиращ тромбемболит преди да навършат 30 години. В нашия случай това става след 29 годишната му възраст. Освен възрастта, като други предразполагащи фактори се приемат хирургични, особено ортопедични интервенции, бременност, имобилизация, използване на контрацептиви и централен венозен катетър, продължително хормонално лечение, тютюнопушене. Професията на нашия пациент е свързана с продължително прекарване в седнало положение; прибавя се и факторът наднормено тегло и почти постоянен стрес.

Интересни са взаимоотношенията в насока на риска между F V Leiden мутацията и други вродени или придобити рискови фактори като дефицит на естествените антикоагуланти, антифосфолипиден синдром, хомоцистинемия, мутации на протромбиновия ген и др. Една комбинация от рискови фактори може да провокира тромбози и в ранна детска възраст (7). При описания от нас случай генната мутация се съчетава с артериална хипертония, умерени, но персистиращи нарушения в хемореологията, макар и инцидентно установен ръст на антикардиолипинови антитела. Въпреки умереното завишение на хомоцистина, той също участва в патогенезата на тромбозите чрез ендотелните увреждания, които причинява.

Общо мнение е, че F V Leiden не е значителен рисков фактор за артериални тромбози, но има наблюдения и съобщения за такива инциденти у деца и млади със и без други кардиоваскуларни рискови фактори (1,7,9). При нашия болен е налице сериозно съдово забо-

ляване с малигнен ход още в ранна възраст. Въпреки екстремните колебания на кръвното налягане и липса на доказана тромбоза от ангиографското изследване, ние сме склонни да допуснем и ролята на генетичния дефект в развитието на мозъчно-съдовата патология още в училищна възраст.

Лечението на пациенти с F V Leiden тромбофилия зависи от клиничните обстоятелства. Първата остра тромбоза се третира рутинно с интравенозен нефракциониран Нерагін или нискомолекулярен субкутанен Нерагін, последвани от перорален антикоагулант за 3 до 6 месеца. Ефективна антикоагулация се постига при INR 2.5 (терапевтични граници от 2 до 3). Продължителна перорална антикоагулация трябва да се обсъжда при рецидивиращ тромбемболитизъм, мултиплени хемостазни абнормности или други съпътстващи обстоятелства или хормонални рискови фактори, както и при хомозиготи за F V Leiden.

По тази схема е започнато лечението и при нашия пациент. При наличието на рецидивиращ белодробен тромбемболитизъм, АХ не е преценена като противопоказание за достатъчна антикоагулация. За съжаление, неповлияването на показателите на кръвосъсирване от прогресивно увеличавани дози Sintrom налага отказ от него и смяната му с нискомолекулен хепарин. Обяснение за неефективността на медикаментата може да се търси във възможността кумариновите антикоагуланти като антагонисти на Vit.K да понижават концентрацията и активността на Protein C и Protein S.

В заключение, при наличие на тромботични и тромбемболитични инциденти при млади болни, особено рецидивиращи, трябва да се изследва и F V Leiden – един по-малко популярен, но твърде разпространен патоген за тромбофилия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alloggen A., Dittrich R., Ritter M., et al. Homozygosity for Factor V Leiden mutation and ischemic stroke: two case-reports and review of the literature. J.Neurol. 2004; 251:1406-1407.
2. Baglin T., Luddington R., Brown K., et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet. 2003; 362:523-526.
3. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T., et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature, 1994; 369:64-67.
4. Clark P., Twaddle S., Walker J.D., et al. Cost-effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. Lancet. 2002; 359:1919-1920.
5. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W., et al. Prothrombin and Factor V Mutations in Women with a History of Thrombosis during Pregnancy and the Puerperium. N Engl J Med. 2000; 342:374-380.
6. Greengard J.S., Eichinger S., Griffin J.H., et al. Variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an Arg>Gln mutation in the gene for factor V. N Engl J Med. 1994; 331:1559-1562.
7. Kujovich J.L. Factor V Leiden Thrombophilia (Hereditary Resistance to Activated Protein C, Factor V Leiden Mutation). Gene Reviews, 2004; V
8. Simoni P., Scudeller A., Girolami A. Factor V Leiden and Thrombophilia. N.Engl.J.Med. 1994; 332:1381-1382.
9. Zenz W., Bodo Z., Plotth J., et al. Factor V Leiden and Prothrombin Gene G 20210 A Variant in Children with Ischemic Stroke. Thromb Haemost. 1998; 80:763-766.

Адрес за кореспонденция:

доц. Ценка Цанкова, д.м.

*Клиника по Неврология
УМБАЛ “Царица Йоанна”*

ул. Бяло море 8

1527 София

тел: 9432 540