

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

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

EDITORS

Alexiev A.	Sofia
Baldaranov D.	Sofia
Bojinov St.	Pleven
Bojinova V.	Sofia
Vassileva E.	Sofia
Vassileva T.	Plovdiv
Ganeva G.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B.	Sofia
Gozmanov G.	Plovdiv
Grigорова O.	Sofia
Deleva N.	Varna
Zahariev Z.	Plovdiv
Kolev O.	Sofia
Kolev P.	Sofia
Manchev I.	St. Zagora
Maslarov D.	Sofia
Milanov I.	Sofia
Milanova M.	Sofia
Minchev D.	Varna
Petrov I.	Sofia
Petrova U.	Sofia
Raychev I.	Sofia
Raycheva M.	Sofia
Stamenov B.	Pleven
Titianova E.	Sofia
Traykov L.	Sofia
Tarnev I.	Sofia
Havezova L.	Varna
Haralanov L.	Sofia
Chalakova N.	Plovdiv
Charninkova S.	Sofia
Shotekov P.	Sofia
Yancheva S.	Sofia

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

СЕКРЕТАР:
М. Даскалов

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

SECRETARY:
M. Daskalov

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Сдружение „Българско 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 Редакцията.

- 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.

- Оригиначните статии включват кратък увод, контигент, методи, резултати, обсъждане и книгопис.

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

- Кратки научни съобщения до 3 страници

- Обзорни статии до 10 страници

- Информация 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 CD/USB, запусани на редакторска програма Word 6/Windows 96 или Windows Microsoft Word 97/2000XP, 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 книжката, страница / от-до/. 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. Местопроиздаване, издателство, година на издаване, страница /от-до/. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217.

- Публикации от сборник : Автор /и/. Заглавие: - В: Заглавие на сборника. Издател /и/. Местопроиздаване, година на издаване, страница / от-до/. Пример : Binnie, C., Jeavons, 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 CD/USB) изпращайте на адрес:

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

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

- Short communications and case reports up to 3 pages

- Review articles up to 10 pages

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

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

- The manuscripts should be submitted on CD/USB, using Word 6/Windows 96 or Windows Microsoft Word 97/2000XP 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, 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 CD/USB and a copy) should be sent to the following address:

София 1504, България, 8, Бяло море стр.
Department of Neurology University Hospital „Queen Joanna“
Prof. P. Stamenova

Българска Неврология Bulgarian Neurology

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА
СКЛЕРОЗА ЧРЕЗ ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА
СТИМУЛАЦИЯ
А. Александров, Н. Мурадян, М. Даскалов106

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ВЕРБАЛНА ФЛУЕНТНОСТ ПРИ ЛЕКО КОГНИТИВНО
НАРУШЕНИЕ С И БЕЗ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ
*Д. Дюкмеджиева, М. Петрова, В. Киркова,
Ш. Мехрабиан, М. Райчева, А. Трайков109*

ПРОФИЛ НА КОГНИТИВЕН СПАД В ГРУПА
ЛОНГИТУДИНАЛНО ПРОСЛЕДЕНИ НЕДЕМЕНТНИ
ПАЦИЕНТИ С ИДИОПАТИЧНА ПАРКИНСОНОВА
БОЛЕСТ
Я. Желев, М. Райчева, М. Петрова, А. Трайков112

КОНВЕРЗИЯ НА VALPROTE С LAMOTRIGINE
ПРИ МЛАДИ ЖЕНИ С ИДИОПАТИЧНА
ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ЕПИЛЕПСИЯ –РИСКОВЕ
И ПРЕДИМСТВА
М. Рашева, Н. Колева116

НЕВРООФТАЛМОЛОГИЧНА СИМПТОМАТИКА
ПРИ ТРАВМАТИЧНИ ЛЕЗИИ НА ЗРИТЕЛНИТЕ
НЕРВИ И ОПТИЧНА ХИАЗМА
А.Оскар, С.Черникова120

РИСКОВ ПРОФИЛ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ДИАБЕТ
ОТЧЕТЕН С МОДИФИЦИРАНИЯ NEUROPATHY
DISABILITY SCORE
З. Каменов, Ю. Петрова, М. Тодорова, Вл. Христов 124

ИЗСЛЕДВАНЕ НА СОМАТОСЕНЗОРНИТЕ
ЕВОКИРАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС
СИНДРОМ НА ТОРАКО-ЛУМБАЛНИЯ ПРЕХОД
М. Караджова, А.Шмаров, В. Мълчанова130

СУДОМОТОРНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН
ДИАБЕТ ТИП 2
*М. Петкова, С. Ганева, М. Цекова, В. Пенчев,
Х. Лиловски133*

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ДИСТАЛНА МИОПАТИЯ И СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ
ПРИ ПЪРВИЯ ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН
СЛУЧАЙ НА ДЕСМИНОПАТИЯ В БЪЛГАРИЯ
*В. Михайлова, Ш. Булст, В. Гергелчева, О. Колев,
М. Радионова, М. Валтер, Х. Лохмюлер, И. Търнев .136*

ПЪРВИЧНА ПРОГРЕСИВНА АФАЗИЯ.
ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА
С БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР
И. Димитров, Н. Делева, Б. Иванов139

ТУБЕРКУЛОЗЕН СПОНДИЛИТ ПРИ ПАЦИЕНТ С
ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ,
ПРОВЕЖДАЩ ХЕМОДИАЛИЗА, ПОТВЪРДЕН С
QUANTIFERON - TB GOLD ТЕСТ – ОПИСАНИЕ НА
СЛУЧАЙ
*К. Костов, И. Петров, П. Йовчевски, Р. Икономов,
К. Цаловски, Ж. Бонева141*

CONTENTS

REVIEWS

INVESTIGATION OF PATIENTS WITH MULTIPLE
SCLEROSIS THROUGH TRANSCRANIAL MAGNETIC
STIMULATION
A. Alexandrov, N. Muradyan, M. Daskalov106

ORIGINAL PAPERS

VERBAL FLUENCY IN MILD COGNITIVE IMPAIR-
MENT WITH AND WITHOUT PARKINSON'S DISEASE
*D. Dyukmedzhieva, M. Petrova, V. Kirkova,
S. Mehrabian, M. Raycheva, L. Traykov109*

A PROFILE OF COGNITIVE DECLINE IN A GROUP
OF LONGITUDINALLY FOLLOWED
NON-DEMENTED PATIENTS WITH IDIOPATHIC
PARKINSON'S DISEASE
Y. Zhelev, M. Raycheva, M. Petrova, L. Traykov112

CONVERSION OF VALPROTE TO LAMOTRIGINE
IN WOUNG WOMEN WITH IDIOPATHIC
GENERALISED EPILEPSY – RISKS
AND BENEFITS
M. Rascheva, N. Koleva116

NEURO-OPHTHALMOLOGIC SYMPTOMATOLOGY
IN PATIENTS WITH TRAUMATIC LESIONS
OF THE OPTIC NERVES AND CHIASM
A. Oscar, S. Cherninkova120

RISK PROFILE IN PATIENTS WITH DIABETES
ESTIMATED WITH THE NEUROPATHY
DISABILITY SCORE
Z.Kamenov, U.Petrova, M.Todorova, V.Hristov124

SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS
IN PATIENTS WITH THORACO-LUMBAR
JUNCTION SYNDROME
M. Karadjova, A. Shmarov, V. Malchanova130

ASSESSMENT OF SUDOMOTOR DYSFUNCTION
IN PATIENTS WITH NEW - ONSET TYPE
2 DIABETES MELLITUS
*M. Petkova, S. Ganeva, M. Tzekova, V. Penchev,
Chr. Lilovski133*

CASE REPORT

DISTAL MYOPATHY AND CARDIOMYOPATHY
IN THE FIRST GENETICALLY VERIFIED CASE
OF DESMIOPATHY IN BULGARIA
*V. Mihaylova, S. Bulst, V. Gerguelcheva, O. Kolev, M.
Radionova, M. Walter, H. Lochmuller, I. Tournev136*

PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA.
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH ALZHEIMER'S
DISEASE
I. Dimitrov, N. Deleva, B. Ivanov139

TUBERCULOUS SPONDYLITIS IN PATIENTS
WITH END-STAGE RENAL DISEASE -
UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS THERAPY,
CONFIRMED WITH QUANTIFERON -
TB GOLD TEST– CASE REPORT
*K. Kostov, I. Petrov, P. Yovchevski, R. Ikononov, K.
Tcalovski, Zh. Boneva141*

Обзор ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА ЧРЕЗ ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ

А. Александров¹, Н. Мурадян², М. Даскалов²

¹Институт по биофизика, Българска Академия на Науките, 1113 София

²УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУА", Клиника по неврология, 1527 София,

SUMMARY

INVESTIGATION OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS THROUGH TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

A. Alexandrov, N. Muradyan, M. Daskalov

Multiple sclerosis is an autoimmune, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system, usually leading to early disablement in young adults. The magnetic stimulation of the brain and spinal cord results in motor evoked potentials from all muscles of the human body. The coil of the magnetic stimulator for both hemispheres must be placed of 3-4 cm laterally and behind the cranium to examine the upper limbs. The aim of this review is described investigation of patients with multiple sclerosis through transcranial magnetic stimulation.

KEY WORDS: multiple sclerosis (MS), transcranial magnetic stimulation (TMS), CNS.

РЕЗЮМЕ

Множествената склероза е аутоимунно, възпалително, демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, обикновено водещо до ранна инвалидизация в млади пълнолетни хора. Чрез магнитната стимулация на главата и на гръбначния мозък се получават моторни евокирани потенциали от всички мускули на човека. Бобината на магнитния стимулатор за двете хемисфери се поставя на 3-4 см латерално и назад от върха на черепа за изследване на горните крайници. Целта на този обзор е да опише изследването на пациенти с множествената склероза чрез метода транскраниална магнитна стимулация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: множествената склероза (МС), транскраниална магнитна стимулация (ТМС), ЦНС.

През 1985 г. Barker et al., (5) за първи път прилагат директно транскраниална магнитна стимулация (ТМС), чрез която по нов начин става изследването на двигателния контрол и моторната функция. Днес тази техника се прилага успешно в УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУА", УМБАЛ "Александровска", Детска неврологична клиника УСБАЛНП „Св. Наум“, Медицински университет, Институт по биофизика – БАН и в други клиници.

Магнитната стимулация се осъществява чрез магнитен стимулатор – това е система от кондензатори за високо напрежение (400 – 3000 V) и голяма сила на тока (4000 – 20000 A), които се разреждат чрез бобина с диаметър от 5 до 10 см и от 10 до 20 навивки меден проводник. Стимулиращата енергия се получава от заредените кондензатори, които разреждайки се изпращат ток, протичащ през стимулиращата бобина и създават за кратко време силно магнитно поле. На това магнитно поле с бързо променящ се интензитет тъканите на скулите и черепа не оказват съпротивление. Посоката на тока в бобината е обратна на посоката на индуцира-

ния в нервните тъкани електрически ток. При увеличаване на разстоянието между бобината и мястото на стимулация магнитното поле намалява. Единицата за измерване на интензитета на магнитното поле е тесла (Т).

Съвременния магнитен стимулатор има следните технически характеристики: (1) фаза на формираня импулс – монофазен, полифазен, (2) продължителност на импулса, (3) честота на стимулация при максимална мощност на импулса 15 imp/s и повече, (4) брой на стимулите – количество импулси подадено до прегряване на бобината от 100 до 500 и (5) градиент (di/dt) – 30-40 kT/s. ЕМГ апаратурата и съвременните магнитни стимулатори са съвместими, което позволява получените данни да бъдат регистрирани, записвани и обработвани. Магнитните бобини за изследване са два вида – единични и двойни и са с различен диаметър.

Прилагайки магнитна стимулация на главния и на гръбначния мозък получаваме моторни евокирани потенциали (МЕП) (23, 34-36, 38) от всички мускули на човека. При увеличаване на интензитета амплитудата на МЕП се увеличава, а латенцията намалява. Когато отвеждащите електроди са поставени върху моторната зона на мускула, МЕП започва с негативна фаза, но ако са по-далече от тази зона, могат да започнат и с положителна фаза (15, 41). Като правило, при отвеждане на такива потенциали, се използват повърхностни електроди и се измерва амплитудата и латенцията на МЕП. За отвеждане на сумарен мускулен акционен потенциал (СМАП) при изследване скоростта на провеждане по двигателните влакна, електродите се поставят върху моторната зона на мускулите по стандартния начин. Мускулите на ръцете, които са най-силно представени в двигателната зона на кората на главния мозък, имат най-нисък праг на стимулиране (1, 2).

При изследвания с магнитния стимулатор бобината се поставя върху главата на пациента по тъкъв начин, че предизвиканите МЕП да имат по-голяма амплитуда. Общото време на провеждане (ОВП) от мозъчната кора на главния мозък до мускулите се получава при магнитна стимулация върху моторната кора на лява и дясна хемисфера с интензитет около 75% от максималния на магнитния стимулатор. Това се постига с поставяне на бобината на магнитния стимулатор на линията, която съединява темето с външния слухов проход (1, 2).

Периферно време на провеждане (ПВП) от гръбначния мозък до мускулите на ръцете се получава при магнитна стимулация върху цервикалната част на гръбначния мозък на нива С6 – С7 и на краката на нива L4-L5-S1.

Времето на провеждане от моторната кора до алфамотоневроните в мозъчния ствол е централно време на провеждане (ЦВП). Съществуват няколко различни протоколи (43) за измерване на ЦВП. В тези протоколи се изчислява различието между времето на провеждане от кората до мускула и периферното време на провеждане (ПВП). Най-често ПВП се измерва по метода на F-вълната по формулата $PVP = (F + M - 1)/2$, където F е най-кратката латенция на F-вълната и M е латенцията на

М вълната (27).

Централното време на провеждане от моторната кора на главния мозък до гръбначния мозък е разликата между общото и периферното време на провеждане (L1 – L2) или е равно на общото време на провеждане минус периферното време на провеждане плюс 1 ms забавяне на спинално ниво (ЦВП = ОВП – ПВП + 1 ms) (1, 42).

Предимства и недостатъци на магнитната стимулация: Магнитната стимулация има следните предимства – неинвазивна, безболезнена и безопасна. При нея не се изисква специална подготовка на електродите и кожата, не зависи от костната и мастната тъкан при стимулиране на централните и периферните моторни пътища и не предизвиква ранни странични ефекти. Прилага се успешно при стимулация на главата, врата, спиналните моторни коренчета и точката на Ерб (4, 30). Въпреки това магнитната стимулация има и недостатъци – апаратурата е скъпа и обемиста, честотата за подаване на магнитните стимули е ниска, а при по-висока честота магнитният стимулатор загрява. Точното място за магнитната стимулация се определя и контролира трудно, защото имаме не точка, а зона на стимулация. Затруднено е също изследването на Н-рефлекса и F-вълните (31, 32). Освен това към недостатъците на магнитната кортикална стимулация може да бъде отнесено и варирането на амплитудите на МЕР и липсата на специфичност при заболяване на моторните двигателни неврони и при множествена склероза (20, 26, 40). В литературата има описани случаи за епилептични припадъци след прилагане на магнитна стимулация (12, 21), а така също при малки деца може да предизвика временно нарушение на слуха (33).

Транскраниална магнитна стимулация се прилага много успешно и при пациенти с МС (27). При МС лезиите са в бялото мозъчно вещество, което са с различна гъвкавост и с различна локализация често засягат както кортико-нуклеарното, така и кортико-спиналното провеждане. Различни абнормалитети могат да се установят с ТМС, което са свързани с демиелинизацията и аксоналната загуба. При магнитна стимулация на болни с МС се откриват нарушения по провеждане по пирамидните влакна и увеличаване на прага на възбуждане на пирамидните клетки. При 62% от болните с МС според Barker *et al.*, (4), ЦВП е увеличено от кората до С7-ТН1, докато амплитудата и формата са в норма. При компресия на гръбначния мозък се получава МЕР с ниски амплитуди по често, отколкото удължено ЦВП (13). При магнитна стимулация на болни с МС се наблюдава значително увеличаване на прага на възбуждане на МЕР в покой. Получените МЕР са полифазни и с удължени латенции. При болните със силно намалена волева активност МЕР по-лесно се отвеждат от мускулите на ръцете, докато от мускулите на краката се отвеждат твърде рядко (29).

Промените при магнитна стимулация при болните с МС са неспецифични и могат да се получат и при други заболявания на гръбначния мозък (9, 10). Вероятно тези изменения на МЕР се дължат на намаление и дисперсия на потока от импулси по кортико-спиналните влакна, на нарушение на сумирането на постсинаптичните потенциали в мотоневроните на предните рога на гръбначния мозък и блокиране на провеждането на пирамидните пътища, което е възможно да зависи от честотата на импулсите (16).

В литературата има много проучвания за лекуване със 4-Аминопуридин (4-АР) на пациенти с МС (7, 8, 14, 22, 39), при някои от които е провеждано и ТМС.

В работата на Krushkov *et al.*, (24) на 18 пациенти с МС след терапия с 4-АР е приложена ТМС. 4-Аминопуридин е блокиращ агент на калиевите канали. За сега е установено, че подобрява зрителната функция и моторните умения, облекчава умората при пациентите с МС. Целта на това проучване е да се оцени ефектът от 4-АР интрамускулно лечение върху различни параметри на ТМС - централно време на провеждане (ЦВП), амплитудите на моторни евокирани потенциали (МЕР) и resting motor threshold (RMT), записани от горните крайници. ТМС е извършена преди и 5 дни след лечение с 4-АР. Оценка за инвалидност по скалата на Kurtzke (EDSS) (25) се извършва в началото и в края на проучването. Резултатите от проучването потвърждават терапевтичния ефект на 4-АР - понижаване на RMT на моторния кортекс ($p < 0,05$), увеличаване на максималната амплитуда на МЕР. По-малко беше засегнати беше ЦВП. Не е имало промяна на хората с увреждания оценявани по EDSS. Най-честите странични ефекти са местната болка на мястото на инжектиране.

Транскраниална магнитна стимулация се прилага и при деца с МС (3, 11, 18, 19, 28). В Детска неврологична клиника УСБААНП „Св. Наум“ София (6) са изследвани 25 деца на възраст от 3 до 18 години с първоначална диагноза остър енцефаломиелит в период от 2 до 8 години. Първоначално при 10 от децата въз основа на клинични и лабораторни данни е поставена диагноза множествена склероза. Останалите 15 деца се разглеждат със съмнение за множествена склероза. След това на децата е изследван ликвор и бяха подложени на изследвания, като ТМС, евокирани потенциали, компютърна томография, магнитно резонансно изобразяване (magnetic resonance imaging – MRI). Чрез магнитно резонансно изобразяване се разкрива хиперинтензна T2 лезия [вероятно дължаща се на различни патологични процеси като оток, възпаление, демиелинизация и аксонална загуба (17)] в 13 деца, в 10 категорично множествена склероза и 3 със съмнение за множествена склероза.

Динамичното проследяване на патологичните промени е от прогностично значение за хода на болестта, тъй като при остър дисеминиран енцефаломиелит се поставя въпроса - дали това не е първи пристъп на МС. Приложението на ТМС при пациенти с МС е от значение за откриване на субклинично увреждане на централния двигателен неврон, локализацията на анатомичното място на лезията, лонгитудинално мониториране на моторните абнормалитети в хода на болестта.

Транскраниалната магнитна стимулация е ценен неврофизиологичен метод при диференциалната диагноза на МС и има място в диагностичния комплекс, прилаган при това заболяване с голяма социално и медицинска значимост.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ишпеева, Б., Мурадян Н. Магнитна стимулация (I част). Българска неврология. 2003а; 3(4): 229-235.
2. Ишпеева, Б., Мурадян Н. Магнитна стимулация (II част). Българска неврология. 2003б; 3(4): 235-243.
3. Banwell BL. Into the looking glass: predicting MS in children experiencing a first demyelinating event. *Neurology* 2008; 71(13): 962-963.
4. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*. 1987; 20(1): 100-109.
5. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107.
6. Belopitova L, Guerguelcheva PV, Bojinova V. Definite and suspected multiple sclerosis in children: long-term follow-up and magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol*. 2001; 16(5): 317-324.
7. Bever CT Jr, Anderson PA, Leslie J, Panitch HS, Dhibi-Jalbut S, Khan OA, Milo R, Hebel JR, Conway KL, Katz E, Johnson KP. Treatment with oral 3,4-diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 1996; 47 (6): 1457-1462.

8. Bever CT Jr, Young D, Anderson PA, Krumholz A, Conway K, Leslie J, Edington N, Plaisance KI, Panitch HS, Dhib-Jalbut S et al. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. *Neurology* 1994; 44 (6): 1054-1059.
9. Brouwer B, Ashby P. Altered corticospinal projections to lower limb motoneurons in subjects with cerebral palsy. *Brain* 1991; 114(Pt 3): 1395-1407.
10. Brouwer B, Ashby P. Corticospinal projections to upper and lower limb spinal motoneurons in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990; 76(6): 509-519.
11. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, Banwell BL. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009; 72(11): 968-973.
12. Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995; 94(1): 19-25.
13. de Noordhout AM, Myrssiotis S, Delvaux V, Born JD, Delwaide PJ. Motor and somatosensory evoked potentials in cervical spondylotic myelopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 108(1): 24-31.
14. Diemen HA van, Polman CH, Dongen TM van, Loenen AC van, Nauta JJ, Taphoorn MJ, Walbeek HK van, Koetsier JC. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Ann Neurol* 1992; 32 (2):123-130.
15. Dunnewold RJ, van der Kamp W, van den Brink AM, Stijl M, van Dijk JG. Influence of electrode site and size on variability of magnetic evoked potentials. *Muscle Nerve*. 1998; 21(12): 1779-1782.
16. Eisen A, Shytbel W, Murphy K, Hoirch M. Cortical magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1990; 13(2): 146-151.
17. Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. *Neurology*. 2002; 58(8): 1147-1153.
18. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol*. 2008; 23(1): 79-96.
19. Garvey MA, Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 973-984.
20. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*. 1987; 388: 397-419.
21. Homberg V, Netz J. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet*. 1989; 2(8673): 1223.
22. Jones RE, Heron JR, Foster DH, Snelgar RS, Mason RJ. Effects of 4-aminopyridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1983; 60:353-362.
23. Kossev A, Siggelkow S, Kapels H, Dengler R, Rollnik JD. Crossed effects of muscle vibration on motor-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:453-456.
24. Krushkov H, Shotekov P, Krampfl K, Kossev A. Transcranial magnetic stimulation study in patients with multiple sclerosis on 4-aminopyridine therapy. *Klinische Neurophysiologie* 2006; 37(2): 133-137.
25. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
26. Maertens de Noordhout A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Delwaide PJ, Marsden CD. Percutaneous electric and magnetic stimulation of the motor cortex in man. Physiological aspects and clinical applications. *Rev Neurol (Paris)*. 1989; 145(1): 1-15.
27. Mills KR. *Magnetic stimulation of the human nervous system*. Oxford, Oxford University Press, 1999.
28. Moll GH, Heinrich H, Wischer S, Tergau F, Paulus W, Rothenberger A. Motor system excitability in healthy children: developmental aspects from transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 243-249.
29. Murray N. Magnetic stimulation of the brain: Clinical applications. In: *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Chokrovertry S. (Eds.), USA, Butterworths, 1990; 15, 215-231.
30. Ono S, Oishi M, Du CM, Takasu T. Magnetic stimulation of peripheral nerves. Comparison of magnetic stimulation with electrical stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1995; 35(5): 317-320.
31. Panizza M, Nilsson J, Hallett M. Optimal stimulus duration for the H reflex. *Muscle Nerve*. 1989; 12(7): 576-579.
32. Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Basser PJ, Hallett M. Relevance of stimulus duration for activation of motor and sensory fibers: implications for the study of H-reflexes and magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; 85(1): 22-29.
33. Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Hallett M. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1992; 42(3 Pt 1): 647-655.
34. Rollnik JD, Schubert M, Albrecht J, Wohlfarth K, Dengler R. Effects of somatosensory input on central fatigue: a pilot study. *Clin Neurophysiol* 2000a; 111: 1843-1846.
35. Rollnik JD, Schubert M, Dengler R. Subthreshold prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces motor cortex excitability. *Muscle Nerve* 2000b; 23: 112-114.
36. Rollnik JD, Siggelkow S, Dauper J, Dengler R, Kossev A. Effect of conditioning transcranial stimulation of motor evoked potentials. *Acta Physiol. Pharmacol Bulg.* 2001; 26(1-2): 123-125.
37. Sahota P, Prabhakar S, Lal V, Khurana D, Das CP, Singh P. Transcranial magnetic stimulation: role in the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurol India*. 2005; 53(2): 197-201.
38. Schubert M, Wohlfarth K, Rollnik JD, Dengler R. Walking and fatigue in multiple sclerosis: the role of the corticospinal system. *Muscle Nerve* 1998; 21:1068-1070.
39. Stefoski D, Davis FA, Faut M, Schauf CL. 4-Aminopyridine in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 27: 71-75.
40. Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Dick JP, Cowan JM, Asselman P, Griffin GB, Sheehy MP, Marsden CD. The interpretation of electromyographic responses to electrical stimulation of the motor cortex in diseases of the upper motor neurone. *J Neurol Sci*. 1987; 80(1): 91-110.
41. Van der Kamp W, Zwiderman AH, Ferrari MD, van Dijk JG. Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1996; 13 (2): 164-71.
42. Weber M, Eisen AA. AAEM Minimonograph #35. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve*. 2002; 25(2): 160-175.
43. Ziemann U. Assessment of Cortical Excitability. 2003 Course G Transcranial magnetic stimulation, AAEM 50th Anniversary, San Francisco, California, USA, 2003; G13-G18.

Адрес за кореспонденция
ст.н.с. II ст.Александър Св. Александров, к.б.н.
Институт по Биофизика
Българска Академия на Науките
1113 София
E mail: asalexandrov@abv.bg

Оригинални статии

ВЕРБАЛНА ФЛУЕНТНОСТ ПРИ ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ С И БЕЗ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Д. Дюкмеджиева, М. Петрова, В. Куркова, Ш. Мехрабиан, М. Райчева, А. Трайков

УМБАЛ "Александровска" болница, Клиника по Неврология, Медицински Университет, София

SUMMARY

The application of neuropsychological tests is a widely acknowledged method for clinical evaluation of patients with known or suspected cognitive deficit or dementia. Verbal fluency is an integrative index for description of semantic memory and is often included in the neuropsychological testing batteries assessing cognitive decline. Usually, not enough emphasis is placed upon qualitative aspects of verbal fluency performance. The purpose of this study was to examine the diagnostic utility of a qualitative scoring technique for semantic fluency tasks in subjects with Mild cognitive Impairment (MCI), Parkinson's disease with MCI (PD-MCI) and in a control group of healthy elderly people. In addition to the number of correct words generated (the total word production excluding errors and repetitions), the groups were compared on their use of clustering (i.e., the ratio of words generated within sub-categories) and switching (i.e., frequency of shifts between clusters) strategies as originally defined by Troyer et al. (12). In terms of number of correct words produced, controls were superior to the MCI ($p=0.02$) and PD-MCI patients ($p=0.002$), who performed similarly ($p=0.11$). An identical trend was found in relation to clustering scores. The mean cluster size, however (the number of correct words divided by the number of clusters produced) proved to be essential in distinguishing the two MCI groups ($p=0.02$), suggesting that this qualitative verbal fluency feature could have potential in terms of diagnostic utility.

РЕЗЮМЕ

Приложението на невропсихологични тестове е един от утвърдените методи за клинична оценка на пациенти с подозрян или доказан когнитивен дефицит и деменция. Вербалната флуентност е синтезиран показател за интеграцията на семантичната памет и често се включва в скрининговите тестови набори за когнитивни нарушения. Обикновено при изследване на вербалната флуентност не се акцентира достатъчно върху качествения ѝ анализ. Целта на настоящото изследване е да установи диагностичната стойност на вербалната флуентност чрез качествена оценка при пациенти с Леко Когнитивно Нарушение (ЛКН), ЛКН и Паркинсонова Болест (ЛКН-ПБ) и група здрави лица. Изследвани са броят верни думи (броят думи без грешките и повторенията), процесът на клъстериране (генериране на думи, принадлежащи към дадена субкатегория) и броят на превключванията (брой прехвърляния между отделните подкатегории). При изследване на тези параметри е използвана оригиналната методика предложена от Тройер и съавт. (12). По отношение на броя верни думи, контролната група показва значимо по-добър резултат от пациентите с ЛКН ($p=0.02$) и тези с ЛКН-ПБ ($p=0.002$), като между последните две групи няма значима разлика ($p=0.11$). Подобна тенденция се установява и по отношение на броя клъстери. Индексът среден размер на клъстера (броят верни думи от всички клъстери, разделен

на броя клъстери) показва статистически значима разлика между двете групи с ЛКН ($p=0.02$). Този показател от вербалната флуентност би могъл да има диференциално-диагностичен потенциал.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: деменция, ранна диагноза, леко когнитивно нарушение, леко когнитивно нарушение при Паркинсонова болест, вербална флуентност.

УВОД

През последните години интересът към Леко Когнитивно Нарушение (ЛКН) нараства значително поради непрекъснатото прогресивно увеличаване на средната продължителност на живота и съпътстващите го заболявания. Социалната значимост на това клинично състояние се подчертава от неговото разпространение - болестността е около 5 % от общата популация (10), а около 15 % от случаите с ЛКН развиват деменция всяка година (9). Смъртността е двойно по-висока при тези пациенти (3, 13). Малкият брой статистически данни за ЛКН се дължи основно на трудността при ранната диагностика на това състояние. Тя, от своя страна, идва от недостатъчната прецизност в дефиницията на заболяването (6, 7), на субклиничния му ход и на множеството съществуващи етиологични теории.

Концепцията за ЛКН като продром на БА даде основание да се предположи, че деменцията при Паркинсонова болест (ПБ) се предшества също от стадий на ЛКН (ПБ-ЛКН). Съвременните проучвания сочат, че честотата на когнитивните нарушения при недементни пациенти с ПБ е 70 % (2), а честотата на деменцията - от 20 % до над 40 % (4). От проведените проучвания върху пациенти с ПБ-ЛКН се установява, че честотата на прогресия до деменция е приблизително 15% годишно, или равна на тази при болестта на Алцхаймер. (1, 5).

Съвременният научно-изследователски интерес е насочен към установяването на ранни маркери за последващо развитие на деменция, сред които първостепенно значение имат невропсихологичните методи. Един от най-често използваните невропсихологични тестове в това отношение, както в клинични условия като част от подробното изследване на когнитивните функции, така и като скринингов метод, е изследването на вербалната флуентност.

Целта на настоящото изследване е да установи диагностичната стойност на нов качествен анализ на вербалната флуентност при пациенти с ЛКН, ЛКН и ПБ (ЛКН-ПБ) и група здрави лица.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Проучването е проведено в клиниката по неврология на УМБАЛ "Александровска" София при 26 болни с ЛКН, 10 с ЛКН-ПБ и при 11 клинично здрави лица.

Всички участници са изследвани клинично и невропсихологично при включването им в проучването. Диагнозата ЛКН и ЛКН-ПБ е поставяна въз основа на подробна

анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни и инструментални изследвания (компютърна томография или магнитно резонансна томография на мозъка), както и обстойно невропсихологично изследване. Общият когнитивен капацитет е изследван с Mini Mental State Examination (MMSE).

Пациентите с ЛКН покриват изискванията за диагноза на ЛКН (Mayo Clinic Alzheimer's Disease Center) включващи: 1) паметово оплакване от страна на пациента или сигурен информатор; 2) нормално общо когнитивно функциониране (MMSE > 25); 3) обективно паметово нарушение, което се демонстрира с резултати по-ниски от 1.5 SD под нивото на съответни по възраст и образование контроли; 4) общо запазен функционален капацитет и ежедневна активност и 5) липса на други неврологични, психиатрични или соматични заболявания, както и консумацията на лекарства, които биха могли да инициират когнитивно влошаване.

Болните с ЛКН-ПБ изпълняват същите критериите, с изключение на точка 5, в която е прибавено, че при пациентите липсват други неврологични заболявания освен ПБ.

Данните от невропсихологичните изследвания на двете групи болни са сравнявани с тези на контролна група съставена от единадесет клинично здрави лица, които отговарят по възраст и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквито и да е психиатрични или неврологични заболявания, а скрининговото невропсихологично изследване не показва нарушения в когнитивния статус.

Когнитивните функции на пациентите и здравите контроли са допълнително изследвани с кратка невропсихологична батерия, съставена от широко използвани невропсихологични методики за оценка на семантичната памет, експресивната реч, вниманието и ексекутивните функции. Основният когнитивен процес, обект на настоящото проучване, е достъпът до семантичната памет, организацията и лекотата на извличане на думи от определена семантична категория. Този процес се изследва със семантична (категориална) вербална флуентност, при което от изследваното лице се изисква да продуцира колкото може повече думи от съответната категория за 1 минута (в случая – животни). Оценявани са няколко показателя - брой правилно генерирани думи, брой оформени клъстери, брой превключвания между клъстерите, както и среден размер на клъстера. Вниманието и ексекутивните функции са изследвани с Trail Making Test – част А (ТМТ-А) за зрительно проследяване и част В (ТМТ-В) за търсене и превключване между реда на числата и реда на буквите, при които се оценява времето за изпълнение в секунди.

Характеристиките на включените групи са представени на таблица 1. Разликите между трите групи във възрастта, образователният ценз, резултатите от MMSE и другите невропсихологични тестове са оценявани с помощта на ANOVA.

Табл.1 Характеристики на включените групи

Показател	Група		
	Контроли N = 11	ЛКН N = 26	ЛКН-ПБ N = 10
Възраст (год)	66 (6)	71 (9)	70 (3)
Образование (год)	17	16 (3)	15 (3)
MMSE	30 (0.7)	28 (1.4)	27 (0.9)

Данните са средни аритметични (SD); MMSE = Mini Mental State Examination.

При сравняване на базисните характеристики на двете групи пациенти по отношение на възраст, образователен ценз и общо когнитивно функциониране не се наблюдава статистически значима разлика между тях. При все това двете групи пациенти показват значимо по-ниски резултати в MMSE спрямо контролните лица (ЛКН $p = 0.0003$; ЛКН-ПБ $p = 0.0001$), като от своя страна пациентите с ПБ-ЛКН също показват и тенденция за по-ниско образование спрямо контролната група.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от невропсихологичното изследване при болните с ЛКН, ЛКН-ПБ и при здравите лица са представени съответно на таблици 2 и 3.

При изследване на вербалната флуентност пациентите с ЛКН и ЛКН-ПБ имат значимо по-ниски резултати

Таблица 2: Резултати от изследването на категориалната вербална флуентност

Показател	Група		
	Контроли N = 11	ЛКН N = 26	ЛКН-ПБ N = 10
Брой верни думи	23 (4)	19 (7) *	15 (4) *
Среден размер на клъстера	2 (0.5)	2 (0.7)	1.5 (0.3) *
Брой клъстери	8 (2)	6 (2) *	6 (2) *
Брой превключвания	10 (2)	8 (3)	9 (3)

Данните са средни аритметични (SD).

в сравнение с контролната група по отношение на броя правилно генерирани думи (ЛКН $p = 0.03$; ЛКН-ПБ $p = 0.002$) и броя на клъстерите (ЛКН $p = 0.009$; ЛКН-ПБ $p = 0.02$). В допълнение, пациентите с ЛКН-ПБ също така показват значимо по-малък среден размер на клъстерите спрямо пациентите с ЛКН ($p = 0.02$).

По отношение на тестовете, които изследват различни аспекти на вниманието и ексекутивните функции

Таблица 3. Резултати от тестовете за внимание и ексекутивни тестове

Показател	Група		
	Контроли N = 11	ЛКН N = 26	ЛКН-ПБ N = 10
ТМТ А	39 (8)	54 (29) *	77 (23) *
ТМТ В	82 (19)	127 (112) *	267 (132) *

Данните са средни аритметични (SD); ТМТ = Trail Making Test

се установяват значимо по-лоши резултати (по-бавно изпълнение) при групата с ПБ-ЛКН в сравнение с пациентите с ЛКН без Паркинсонова болест (ТМТ А, $p = 0.02$; ТМТ В $p = 0.007$) и с контролната група (ТМТ А, $p < 0.001$; ТМТ В $p < 0.001$).

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване има за цел да провери възможностите на качествения анализ на вербалната категориална флуентност в диагностичния процес на леки когнитивни нарушения при пациенти с и без Паркинсонова болест. Освен стандартно използваните обобщени количествени показатели за извличане от семантичната памет, допълнително в анализа са включени още три качествени характеристики на достъпа и организацията на търсенето в семантичната памет. Единият от качествените индекси, а именно средният размер на клъстерите, разграничава пациентите с ЛКН с и без ПБ.

Резултатите показват, че изследваните когнитивни функции са вече съществено засегнати на този етап на ЛКН. И двете групи болни с ЛКН, сравнени поотделно с контролите, имат по-ниски резултати при тестването на вербалната флуентност и вниманието/екзекутивните функции. Тези пациенти генерират по-малко верни думи и формират по-малко клъстери от здравите лица. Макар между двете групи с ЛКН да няма статистически значима разлика по отношение броя на клъстерите, сравнението им поотделно с контролите показва наличие на дефицити в лексикалния достъп. Пациентите от двете групи с ЛКН имат сходен невропсихологичен профил, съчетаващ екзекутивна дисфункция и нарушения в извличането от семантичната памет с по-изразени екзекутивни дефицити в групата с ПБ.

Процесът на клъстериране отразява достъпа до лексикалния фонд и извличането на включените в него единици от определена семантична подкатегория. Информация за тези процеси дава показателят „среден размер на клъстера“. По-малкият среден размер на клъстера, който се наблюдава при ЛКН-ПБ в сравнение с ЛКН, подсказва по-сериозни нарушения на достъпа до речниковия фонд при тези болни. Организацията на търсенето и достъпа в семантичната памет е когнитивен процес, който е със значително екзекутивно натоварване, и наблюдаваните дискретни нарушения при групата пациенти с ПБ-ЛКН потвърждават често съобщаваните дисекзекутивни находки дори и при недементни пациенти с ПБ. Нашите резултати от изследването на вниманието/екзекутивните функции доказват по-изразените нарушения в тази сфера при ЛКН и ПБ – забавено зрительно търсене и намалена когнитивна подвижност. Нарушенията във вниманието и проблемите при промяна на когнитивната схема са по-изразени, когато ЛКН е съчетано с Паркинсонова болест.

В това изследване не се намери статистически значима разлика между трите групи в показателя „превключване“. Счита се, че в процеса на клъстериране доминираща роля играят семантичните процеси, докато при превключването между клъстерите отношение имат предимно екзекутивните функции (12). Една слаба страна на това изследване е малкият брой изследвани лица в отделните групи, както и вероятно по-голямата хетерогенност на групите пациенти. Едно последващо изследване на връзките между превключванията и стандартните екзекутивни показатели при подбрани пациенти с различни подтипове ЛКН с и без ПБ би могло да подкрепи тази концепция.

Настоящото изследване показва, че има ранен когнитивен дефицит и нарушения в категориалната вербална флуентност у пациенти с ЛКН преди развитието на клиничната картина на деменция. Потвърдена беше хипотезата за смисъла от по-детайлен анализ на този когнитивен процес, който повечето автори свързват само със семантичната памет, експресивната реч и по-малко с екзекутивните функции. Демонстрирано е приложението на подобен невропсихологичен анализ при откриване на субклинични когнитивни нарушения като маркери не само за продроми на Алцхаймерова болест (14). Проучването подкрепя идеята за диференциално-диагностичния потенциал на изследваните показатели при suspectна

дисекзекутивна симптоматика и вероятна дисфункция/дисконекция на темпоралната и фронталната кора.

Поради прогресивното застаряване на населението все по-голяма част от научния интерес през последните години се насочва към невродегенеративните заболявания. Осъзнаването на голямата им социална значимост и от страна на пациентите кара все повече от тях да търсят лекарска помощ дори и с леки паметови оплаквания. Нуждата от ранна диагноза и прогнозиране на тези заболявания непрекъснато нараства. Научните търсения все повече се отдалечават от изследване на напредналата невродегенеративна патология, при която необратимата невроналната загуба значимо намалява възможностите за терапия. Изследователският интерес все повече се насочва към разпознаване на субклинични когнитивни нарушения с цел да отговори на предизвикателствата на съвременната медицинска практика-ранна диагностика и успешно лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol, 2003, 60, 387-92.
2. Green J, McDonald WM, Vitek JL, Evatt M, Freeman A, Haber M, Bakay RA, Triche S, Sirockman B, DeLong MR. Cognitive impairments in advanced Parkinson's disease without dementia. Neurology, 2002, 59, 1320-4.
3. Gussekloo J, Westendorp RG, Remarque EJ, Lagaay AM, Heeren TJ, Knook DL. Impact of Mild Cognitive Impairment on survival in very elderly people: cohort study. BMJ, 1997, 315, 1053-4.
4. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. Neurology, 2000, 54, 1596-602.
5. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Huggdahl K. Subtypes of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. Mov Disord. 2006, 21, 1343-9.
6. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. Can Med Assoc J, 1962, 86, 257-60.
7. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Int Psychogeriatr. 1994, 6, 63-8.
8. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology 2005, 65(8), 1239-45.
9. Smith GA, Petersen RC, Parisi JE, Ivnik R. Definition, course and outcome of Mild Cognitive Impairment. Ageing Neuropsychol Cogn. 1996, 3, 141-7.
10. Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Mannerman A, Soininen H. Incidence and risk factors for Mild Cognitive Impairment: a population-based 3-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004, 17, 196-203.
11. Troster AI, Fields JA, Testa JA, Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Salmon DP, Beatty WW. Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. Neuropsychologia 1998, 36 (4), 295-304.
12. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. Neuropsychology, 1997, 11, 138-46.
13. Wolf H, Grunwald M, Ecker GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, Dietrich J, Eschrich K, Arendt T, Gertz HJ. The prognosis of Mild Cognitive Impairment in the elderly. J Neural Transm. 1998, 54, 31-50.
14. Gomes RG, White DA. Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type. Arch Clin Neurol. 2006, 21, 771-775.

Адрес за кореспонденция:

Диана Дюкмеджиева,
УМБАЛ „Александровска“,
Клиника по неврология,
бул. „Георги Софийски“ 1, София 1431
тел: 02/92 30 350
e-mail : diana_dyukmedzhieva@yahoo.com

Оригинални статии
ПРОФИЛ НА КОГНИТИВЕН СПАД В ГРУПА
ЛОНГИТУДИНАЛНО ПРОСЛЕДЕНИ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ
С ИДИОПАТИЧНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Я. Желев, М. Райчева, М. Петрова, Л. Трайков

УМБАЛ "Александровска", Клиника по неврология, Медицински Университет, София

SUMMARY

A PROFILE OF COGNITIVE DECLINE IN A GROUP OF LONGITUDINALLY FOLLOWED NON-DEMENTED PATIENTS WITH IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE

Y. Zhelev, M. Raycheva, M. Petrova, L. Traykov

Parkinson's disease (PD) is often associated with mild cognitive impairment (MCI). A recent study showed that the conversion rate of PD-MCI to dementia is 15% per year, or similar to that of Alzheimer's disease. Our preliminary results suggest that PD population has a high risk of developing MCI. Studies evaluating the progression of cognitive decline in PD have shown varying results concerning the type and the severity of the changes.

The aim of this study was to examine the degree of cognitive decline across multiple cognitive domains in a longitudinally followed group of patients with idiopathic PD.

We investigated 40 non-demented patients with PD and 25 controls. All subjects underwent a comprehensive neuropsychological assessment. PD patients were divided into two groups – cognitively normal PD (PD-CogNL) (n=22) and PD-MCI patients (n=18).

We reassessed PD patients 17±7 months later. PD-CogNL group showed significant decline in immediate and total (free plus cued) recall of the FCSRT. PD-MCI demonstrated significant deterioration in immediate and total recall of the FCSRT, digit span forward, Trail Making Test A and verbal category fluency.

Although PD groups showed insignificant changes in global cognitive functioning, a comprehensive neuropsychological examination revealed decline in various cognitive domains. Cognitive decrease was presented even in the group of PD-CogNL suggesting that mental deterioration is part of the course of PD. PD-MCI exhibited decline in multiple cognitive domains. Attention/executive functions impairment was the key feature of cognitive decline in PD-MCI.

KEY WORDS: Mild cognitive impairment in Parkinson's disease, cognitive decline in Parkinson's disease, early diagnosis, neuropsychology.

РЕЗЮМЕ

Паркинсоновата болест често е съпроводена от леко когнитивно нарушение (ЛКН). Когнитивни дисфункции се установяват дори и в новодиагностицирани болни с ПБ. Проучванията изучаващи прогресията на когнитивния дефицит при болни с ПБ дават нееднозначни резултати по отношение на засегнатата когнитивна област и тежестта на отчетените промени. Целта на това проучване е да установи степента и профила на когнитивен спад при недементни пациенти с идиопатична Паркинсонова болест.

Изследвани са 40 недементни пациенти с ПБ. Използвана е подробна невропсихологична батерия включваща тестове за памет, език, конструктивен праксис, внимание и екзекутивни функции. ПБ и ЛКН са диагностицирани според актуалните критерии.

На основата на резултатите от първото невропсихологично изследване лицата са разделени на две групи – когнитивно съхранени пациенти с ПБ (22) и пациенти с ПБ отговарящи на критериите за ЛКН (18). Повторното изследване е проведено средно 17 (±7) месеца след първото. Групата на когнитивно съхранените пациенти с ПБ показва статистически значим спад в незабавното припомняне и общото припомняне от FCSRT. При пациентите с ПБ-ЛКН допълнително се наблюдава значимо снижение и в Digit Span Forward, Trail Making Test A и вербална категорична флуентност.

Въпреки че двете групи не показват промяна в общото когнитивно функциониране, проследяването с подробно невропсихологично изследване разкрива снижение в различни когнитивни сфери дори и в групата на когнитивно съхранените пациенти с ПБ. Пациентите с ПБ-ЛКН показват по-ниски резултати в няколко когнитивни области. Нарушенията в екзекутивните функции и вниманието са спецификата в профила на когнитивен спад при ПБ-ЛКН.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: леко когнитивно нарушение при Паркинсонова болест, когнитивен спад при Паркинсонова болест, ранна диагноза, невропсихология.

ВЪВЕДЕНИЕ

Когнитивните функции при Паркинсонова болест (ПБ) имат тенденция за влошаване с времето и около 80% от пациентите развиват деменция в късната фаза на болестта (1). Дори при липса на клинично доловима деменция, пациентите с ПБ показват селективно засягане на няколко когнитивни сфери (2). Нарушенията във вниманието, екзекутивните функции и паметта се наблюдават рано в хода на заболяването (3, 4). Въпреки че когнитивният спад се смята за част от естествения ход на ПБ, има оскъдна информация за точния профил и степента на прогресия на промените в отделните когнитивни сфери, които настъпват с времето. Това, което е известно за когнитивните промени при ПБ, е в голяма степен почерпено от трансверзални проучвания, включващи болни с различна степен на когнитивни нарушения. Повечето лонгитудинални проучвания върху недементни болни от ПБ обръщат внимание на заболяемостта и рисковите фактори свързани с появата на деменция. Много е важно да се установи естеството на нарушенията и тяхната промяна с времето.

Проучванията отнасящи се до прогресията на когнитивния дефицит при ПБ дават противоречиви резултати по отношение на засегнатата когнитивна област и тежестта на отклоненията. Някои автори съобщават за значим спад в глобалното когнитивно функциониране при пациенти с ПБ проследени за период от 2 години (5), докато в друго проучване се описва относителна стабилност в глобалното когнитивно функциониране дори

след 4 години проследяване (6). По подобен начин някои автори съобщават за влошаване на езекутивните функции (7), докато други наблюдават относителна стабилност (8). Тези различия могат да се обяснят отчасти с различията в методите на подбор на пациентите, използваните критерии за диагноза на ПБ, чувствителността на използваните невропсихологични тестове да доловят отклонения в съответната когнитивна сфера.

От изложеното до тук става ясно, че резултатите от проведените до този момент лонгитудинални проучвания са противоречиви и не дават достатъчна информация за най-вероятния профил на когнитивна промяна при болни с ПБ.

Целта на настоящето проучване е да се установи степенята и профила на когнитивен спад в две групи от лонгитудинално проследени недементни болни от ПБ.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Проучването е проведено в клиниката по неврология на УМБАЛ "Александровска" София при 40 болни с ПБ.

Всички участници са подробно клинично и невропсихологично изследвани при включване в проучването и повторно са тествани след средно 17 (± 7) месеца.

При базисното изследване 22 от изследваните пациенти с ПБ са със съхранена когнитивна, докато 18 покриват критериите за леко когнитивно нарушение (ЛКН). Диагнозата е поставяна въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни и инструментални изследвания (компютърна томография или магнитно резонансна томография на мозъка), както и невропсихологично изследване.

Когнитивните функции са изследвани чрез подробен набор от невропсихологични тестове и съкратени версии на широко използвани методики. Общият когнитивен капацитет е изследван с: Mini Mental State (MMS) и Dementia Rating Scale (DRS). Паметта е изследвана с:

вани с: Trail Making Test - A (TMT-A) и B (TMT-B); Modified Card Sorting Test (MCST); Вербална флуентност (фонемна), и Stroop Test. Речта е изследвана с кратка версия на Boston Naming Test (BNT) и с Вербална флуидност (категориална).

Диагнозата ЛКН (ПБ-ЛКН) е поставяна на базата на модифицираните критерии за ЛКН предложени от Petersen и съавтори, включващи: когнитивно оплакване от страна на пациента или сигурен информатор; нормално общо когнитивно функциониране (MMS >25); обективно паметово и/или езекутивно нарушение, което се демонстрира с резултати от поне 1.5 SD под тези на съответстващи по възраст и образование контроли, при общо запазен функционален капацитет и ежедневна активност.

Разликите между групите във възрастта, образованието, резултатите от MMS, DRS и невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на non-paired t-test. За оценка степенята на промяна в резултатите от невропсихологичните изследвания е използван paired t-test, вземащ в предвид резултатите от първото и второто изследване.

РЕЗУЛТАТИ

По отношение на демографските характеристики не се наблюдават значими разлики между когнитивно съхранените пациентите с Паркинсонова болест, отговарящите на критериите за леко когнитивно нарушение (ПБ-ЛКН) и контролите във възрастта (контроли 62.4 (6.2); ПБ 61.3 (11.6); ПБ-ЛКН 69.3 (8.1) и образователния ценз (контроли 13.5 (3.2); ПБ 14.1 (3.0); ПБ-ЛКН 12.1 (3.7)).

Резултатите от оценяващата паметовите способности тест (FCSRT) са изобразени като процент на спад спрямо базисното изследване (фиг. 1). Данните от другите невропсихологични тестове са представени на таблица 1.

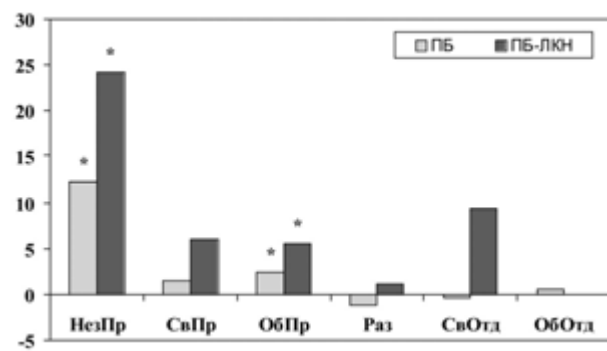
Таблица 1. Резултати от невропсихологичното тестване при първото и при повторното изследване на пациентите с Паркинсонова болест (ПБ) и пациентите с Паркинсонова болест отговарящи на критериите за леко когнитивно нарушение (ПБ-ЛКН)

Тестове	ПБ (n=22)			ПБ-ЛКН (n=18)		
	I изследване	II изследване	P<	I изследване	II изследване	P<
MMSE	28,7 (0,9)	27,9 (1,7)	0,056	25,6 (2,7)	24,6 (3,0)	0,117
DRS	138,3 (3,1)	138,6 (4,5)	0,757	128,1 (7,9)	124,6 (12,3)	0,147
<i>Езекутивни функции</i>						
Trail Making Test A	59,2 (17,4)	60,6 (22,6)	0,688	106,9 (36,2)	135,1 (65,5)	0,042
Trail Making Test B	143,3 (68,2)	167,6 (75,0)	0,085	236,4 (57,5)	256,6 (56,9)	0,166
Stroop Test	30,5 (12,0)	36,4 (12,0)	0,015	19,8 (8,4)	21,8 (7,8)	0,345
MCST (категории)	5,4 (0,9)	5,7 (0,6)	0,186	3,9 (2,1)	4,1 (1,8)	0,669
Вербална флуидност (M)	11,6 (3,9)	10,7 (4,1)	0,351	7,2 (2,8)	6,1 (3,1)	0,196
Digit span (backward)	4,1 (1,0)	4,3 (0,9)	0,436	3,4 (0,9)	3,2 (0,7)	0,548
<i>Краткосрочна памет и Реч</i>						
Digit Span (forward)	5,6 (1,1)	5,4 (1,0)	0,505	5,2 (1,3)	4,5 (0,9)	0,009
Вербална флуидност (животни)	21,1 (5,5)	19,6 (4,4)	0,202	14,2 (4,6)	12,5 (4,4)	0,048
Boston Naming Test	14,6 (0,7)	14,9 (0,5)	0,057	14,1 (2,0)	13,9 (1,7)	0,683

Данните са средноаритметични (SD); MMS = Mini-Mental State; DRS = Dementia Rating Scale; MCST = Modified Card Sorting Test.

Digit Span (forward) за оценка на краткосрочната вербална памет, както и с Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) за оценка на вербалната епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разпознаването. Вниманието и езекутивните функции са изслед-

вани в двете групи не се наблюдава значим спад в резултатите от тестовете за общо когнитивно функциониране. Незабавното припомняне и общото припомняне от теста за вербална епизодична памет (FCSRT) показват статистически значим спад в двете групи. По отношение на тестовете, които изследват различни аспекти



Фигура 1 Спад в резултатите от FCSRT на пациентите с Паркинсонова болест, които не отговарят на критериите за леко когнитивно нарушение (PB) и тези които отговарят на критериите за ЛКН (PB-ЛКН). Спадът е изобразен в проценти спрямо резултатът от базисното изследване.

НезПр = незабавно припомняне, СвПр = свободно припомняне, ОбПр = общо припомняне (свободно и подпомогнато), СвОтд = свободно отдалечено припомняне, ОбОтд = общо отдалечено припомняне, Раз = разпознаване

на вниманието и ексекутивните функции, се наблюдават статистически значими разлики при TMTA, Stroop test, Digit Span Forward и категориалната вербална флуентност единствено в групата с ЛКН.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване изследва степента на снижение в резултатите от невропсихологични тестове, оценяващи отделни сфери на когницията при недементни пациенти с идиопатична ПБ за среден период на проследяване 17 месеца. Оформени са две подгрупи пациенти – когнитивно съхранени и пациенти с ЛКН, при които е сравнена степента на прогресия на когнитивните дефицити установени при първото им изследване. Предполагаме, че пациентите с нееднакво изходно когнитивно състояние ще покажат различна степен на снижение при проспективно наблюдение, каквито са данните от други подобни проучвания (9). Важно е да се отбележи, че значимо снижение в сходни показатели на вербалната епизодична памет се наблюдава при всички пациенти (незабавно и общо припомняне при FCSRT), докато групата с ПБ-ЛКН показва допълнително статистически значимо снижение в TMTA, семантична флуентност и Digit Span Forward.

В нашето изследване са използвани както скали за оценка на общото когнитивно функциониране, така и подробна невропсихологична батерия включваща тестове сензитивни за отделните когнитивни сфери. Спадът в общото когнитивно функциониране (оценен чрез MMSE, DRS) е статистически незначим както в групата на когнитивно съхранените пациенти с ПБ, така и в групата на ЛКН. Липсата на статистически значимо снижение при изследване на пациенти ПБ със стандартизирана обща скала за оценка не е изненадващ, защото дефицитът при недементни болни с ПБ е леко изявен и хетерогенен, и при използване на стандартните скали за обща когнитивна оценка е трудно да бъде отчетен. В литературата има съобщения оценяващи средния годишен спад в MMSE при недементни пациенти с ПБ възлизащ на около 1 точка годишно (10), но тези резултати са получени след осредняване на данните от няколкогодишно проследяване, и авторите наблягат на факта за наличието на много силно изразена вариабилност в отделни-

те пациенти. Установеният от подробното невропсихологично изследване спад в различни когнитивни области в контекста на липсата на отклонения в общото когнитивно функциониране показва, че тази скала не е достатъчна за оценка на когнитивната промяна при пациенти с ПБ.

Въпреки че и двете групи показват значимо снижение в паметовите способности (непосредствено и общо припомняне от FCSRT), големината на спада е приблизително два пъти по-висока при ПБ-ЛКН в сравнение с когнитивно съхранените болни с ПБ. Паметовият дефицит, измежду всички когнитивни дисфункции, е факторът който най-тежко засяга професионалните и ежедневни рутинни дейности. Следователно, ако групата с ПБ-ЛКН поддържа тази тенденция в хода на заболяването, то тя би прогресирала до деменция по-бързо от групата на когнитивно съхранените. Тази хипотеза е в унисон с относително скоро публикувани данни, показващи повишен риск за конвертиране на ПБ-ЛКН в ПБ-Д (9).

Резултатите от незабавното припомняне от FCSRT показват смутена краткосрочна (работна) памет и този дефицит е наличен и в двете групи. Групата с ЛКН освен това показва и статистически значим спад в теста Digit Span Forward, който също оценява краткосрочната памет. Наши предварителни резултати показват, че нарушенията в краткосрочната памет е един от предикторите за начален когнитивен спад при ПБ (16). Един добър обяснителен невропсихологичен модел за наблюдаваните дефицити в тези когнитивни процеси и тяхната прогресия е този за работната памет на Baddeley. Установено е в много проучвания, че работната памет е смутена при пациенти с ПБ, което подкрепя индиректно нашето предположение за смутена краткосрочна памет в началните етапи на когнитивна деградация при ПБ. Според класическия модел за работната памет тя е съставена от три компонента: краткотрайно слухово-вербално хранилище (отговаря на краткосрочна слухово-вербална памет изследвана в практиката най-често с цифров обхват в прав рег), зрительно-пространствено хранилище и ексекутивен оператор, като последният отговаря за разпределение на вниманието и координира информацията от двете хранилища (11). Ако приложим класическия модел за работната памет към получените резултати, бихме могли да интерпретираме смущенията при теста за цифров обхват като израз на дефицит в слухово-вербалната краткосрочна памет (отговаря на слухово-вербално хранилище в горепосочения модел). Незабавното припомняне при FCSRT поради спецификата на методиката се опира както на слухово-вербалната краткосрочна памет, така и на зрительно-пространствената краткосрочна памет, т.е. ангажирани са и двете подсистеми на работната памет. Следователно наличието на дефицит в незабавното припомняне при FCSRT и липсата на такъв при Digit Span Forward предполага смущения предимно в зрительно-пространствената краткосрочна памет. Именно такъв е профилът на наблюдаваните леки дефицити в групата на относително когнитивно съхранените пациенти с ПБ. Вероятно нарушенията в слухово-вербалната краткосрочна памет са предхождани от смущения в зрительната краткосрочна памет. Това предположение частично се потвърждава от проучване, показващо нарушение на зрительно-пространствената работна памет рано в хода на болестта (12).

Установеното в ПБ-ЛКН статистически значимо снижение в резултатите от теста за семантична флуен-

нност е в съответствие с резултатите от друго лонгитудинално изследване (13). Авторите изтъкват, че именно семантичната, а не фонемната флуентност е по-чувствителна за специфичния дефицит при ПБ.

Особено внимание заслужава установеният спад на постиженията в теста ТМТ-А. Това е тест, ангажиращ зрителната модалност с двигателен компонент, който оценява способността за зрително търсене и проследяване. Поради това че множество фактори биха могли да интерферират с крайния резултат (зрително-перцептивен дефицит, ексекутивен дефицит, дефицит на вниманието, скорост на обработка на информацията, брадикинезия), е трудно е да се предположи на какво се дължи спадът в този тест в групата с ЛКН. Констелацията от значим спад в резултата от ТМТ-А при липса на такъв в резултата от ТМТ-В насочва интерпретацията в полза на смущение в скоростта на обработка на информация. Повечето проучвания посочват относителна стабилност във времето в резултатите от тестовете, оценяващи психомоторна скорост. От друга страна, в наскоро публикувани резултати от проспективно изследване, психомоторната скорост и вниманието се изтъкват като областите с най-значим спад измежду всички когнитивни сфери (14).

Третата част на теста на Струор традиционно се прилага за изследване на някои аспекти на ексекутивните функции, а именно контрола върху инхибицията. И двете групи пациенти показват липса на влошаване и дори слабо, подобрене. Подобна находка е описана в друго проучване направено върху група от новодиагностицирани болни с БП (15).

Лонгитудиналното изследване на невропсихологичното състояние показва прогресивен ход на снижение при ПБ дори и в групата на когнитивно съхранените пациенти. Трябва да се подчертае, че разделянето на пациентите обект на изследването на две групи е формално, с изследователска цел. В действителност ние разглеждаме два времеви отрязъка от един общ с неизвестни начало и крайна продължителност процес. Оценявайки по този начин резултатите бихме могли да предположим, че в близост до началото на прогресивна когнитивната деградация най-уязвими са - краткосрочната зрителна памет, вербалната епизодична памет, краткосрочната слухово-вербална памет, ексекутивните функции и психомоторната скорост.

Разделянето на недементни пациенти на такива с относително съхранена когниция и имащи ЛКН е удачен

подход в лонгитудиналните проучвания. В друго наше проучване (16) е показано, че този методологичен подход е подходящ в проучвания изучаващи предикторите за когнитивен спад. Настоящата разработка подкрепя и доразвива този експериментален дизайн, приложен към горепосочената изследователска цел – изследване на прогресията в когнитивните дефицити, която по презумпция е изразена в различна степен за отделните когнитивни сфери при пациенти с различно начално когнитивно състояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aarsland, D., et al., Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol, 2003. 60(3): p. 387-92.
2. Dubois, B. and B. Pillon, Cognitive deficits in Parkinson's disease. J Neurol, 1997. 244(1): p. 2-8.
3. Cooper, J.A., et al., Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. Brain, 1991. 114 (Pt 5): p. 2095-122.
4. Muslimovic, D., et al., Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology, 2005. 65(8): p. 1239-45.
5. Bayles, K.A., et al., Change in cognitive function in idiopathic Parkinson disease. Arch Neurol, 1996. 53(11): p. 1140-6.
6. Growdon, J.H., S. Corkin, and T.J. Rosen, Distinctive aspects of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. Adv Neurol, 1990. 53: p. 365-76.
7. Caparros-Lefebvre, D., et al., Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. 58(1): p. 51-5.
8. Ramirez-Ruiz, B., et al., Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. J Neurol, 2005. 252(11): p. 1345-52.
9. Janvin, C.C., et al., Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. Mov Disord, 2006. 21(9): p. 1343-9.
10. Aarsland, D., et al., The rate of cognitive decline in Parkinson disease. Arch Neurol, 2004. 61(12): p. 1906-11.
11. Baddeley, A.D., & Hitch, G. J., Working memory. G. H. Bower (Ed.), The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory, New York: Academic Press., 1974. 8: p. 647-667.
12. Stoffers, D., et al., Deficits on Corsi's block-tapping task in early stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2003. 10(2): p. 107-11.
13. Azuma, T., et al., A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry, 2003. 18(12): p. 1115-20.
14. Muslimovic, D., et al., Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. J Int Neuropsychol Soc, 2009. 15(3): p. 426-37.
15. Dujardin, K., et al., Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. J Neurol, 2004. 251(11): p. 1383-92.
16. Желев, Я., Петрова М., Райчева М., Трайков А., Невропсихологични предиктори за когнитивен спад при пациенти с идиопатична Паркинсонова болест. Българска неврология, 2009. 9(1): 20-23

Адрес за кореспонденция:

Д-р Явор Желев,

УМБАЛ "Александровска",

Клиника по неврология,

бул. "Георги Софийски" 1, София 1431

тел: 02/92 30 544

e-mail: yavor_zhelev@mail.bg

Оригинални статии
**КОНВЕРЗИЯ НА VALPROTE С LAMOTRIGINE ПРИ МЛАДИ
 ЖЕНИ С ИДИОПАТИЧНА ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ЕПИЛЕПСИЯ –
 РИСКОВЕ И ПРЕДИМСТВА**

М. Рашева¹, Н. Колева²

¹МДЦ ИСУА-Царица Йоанна – София, ²МБАЛ Токуга -София

SUMMARY

CONVERSION OF VALPROTE TO LAMOTRIGINE IN
 YOUNG WOMEN WITH IDIOPATHIC GENERALISED
 EPILEPSY – RISKS AND BENEFITS

¹M. Rascheva, ²N. Koleva

¹MDC ISUL Tzaritza Joanna-Sofia,

²MBAL Tokuda hospital - Sofia

BACKGROUND For pregnant women with epilepsy the risk for fetal malformation is 2.8%, and with exposure to antiepileptic drugs (AEDs) - 4.6%. It increases in patients on polytherapy and on higher doses of AEDs. Sodium valproate (NaVPA) is a first-line agent for idiopathic generalized epilepsies (IGEs), because of its high effectiveness, a broad spectrum of action and large clinical and practical experience. Unfortunately NaVPA is teratogenic and should be avoided in young women contemplating pregnancy. Withdrawal of AEDs before pregnancy is not a realistic option – the risk of epileptic seizures and injury of fetus is greater than the possible harmful AED effect.

OBJECTIVE To assess the possibilities of conversion of NaVPA to lamotrigine (LTG), risks and benefits of such action in young women with child-bearing potential.

Patients and design. This is a retrospective study that includes 15 women aged 16 to 45 years (mean 26.3, SD 9.3), all with clinical and EEG data for generalized tonic-clonic seizures (GTCS), 4 out of them – with absences and 3 – with myoclonic seizures, treated with NaVPA and directed for consultation for appropriate AED treatment. The reason for changing antiepileptic therapy in 10 of the patients, with relatively good control of seizures, is planned pregnancy, in 3 – adverse events, and in 2 – lack of full control of seizures. Efficacy is evaluated after a phase of titration and maintenance therapy on the 3-month, 6 month, 12 month and 24 month visits.

RESULTS There is a successful conversion on LTG monotherapy in 4 out of the patients (26.7%) with 100% control of the seizures > 12 months. In 3 (20%) of the cases there is no change of seizure frequency (in two of them adverse event is observed, characterized by nervousness and insomnia and in one - by skin rash) and those patients come back to NaVPA monotherapy. In 8 of the patients on 3-month visit EEG shows paroxysmal activity, and in 2 of them in the next 3 months absences reappear, in 2- GTCS, and in 1 – myoclonic seizures – that means an aggravation of epileptic syndrome in 5 (33.3%) on the 6-month visit. Those patients continue their treatment with NaVPA combined with LTG followed by EEG normalization and good control of seizures in all of them. On 24-month visit 3 of patients are on NaVPA monotherapy, 3 - on LTG monotherapy, 7 - on NaVPA + LTG, and 2 are on NaVPA + levetiracetam. There are no evident differences between percentage of patients with good control of seizures on the first and on the last visit - on the first visit 66,7% (10/15) of NaVPA treated patients were seizures free

and on the 24-month visit - 60% (9/15), but on polytherapy in most of them.

In conclusion, 1/4 of the patients achieved LTG monotherapy. The number of patients is too small for making conclusions about fertility, pregnancy and delivery complications and risks of fetus malformations. Conversion of AEM may be a serious risk of epilepsy aggravation. EEG is a good predictor for clinical symptoms and helps for adequate and prompt correction of antiepileptic therapy.

KEY WORDS: epilepsy, treatment, Na valproate, lamotrigine, women.

РЕЗЮМЕ

При бременни жени с епилепсия рискът от развитието на малформации при плода е 2.8%, а при лечение с антиепилептични медикаменти (АЕМ) - 4.6%, като нараства при политерапия и високи дози на медикаментите. Натриевият валпроат (NaVPA) е медикамент на първи избор при идиопатичните генерализирани епилепсии (ИГЕ) поради отличната си ефективност, широкия спектър на действие, богатия опит от литературата и клиничната практика. Приложението му при млади жени в детородна възраст обаче, не се препоръчва поради увеличен риск от тератогенност. Изтеглянето на антиепилептичното лечение при бременност е нереалистична цел поради нарастването на риска от епилептични припадъци, успоредно с възможността за увреди на плода.

ЦЕЛ Във връзка с препоръките на Национални ръководства и консенсуси за лечение на епилепсията за предпочитане на ламотрижин (LTG) пред NaVPA при млади жени в детородна възраст с ИГЕ си поставихме за цел да преценим възможностите за конверзия на VPA с LTG при този контингент с техните рискове и предимства.

ДИЗАЙН И КОНТИНГЕНТ Проучването е ретроспективно и включва 15 жени на възраст от 16 до 45 г. (средна възраст 26.3, SD 9.34), всички с клинични и EEG данни за генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП), 4 от тях – и с абсанси и 3 – и с миоклонични гърчове, лекувани с NaVPA и насочени за консултация с оглед замяна на лечението. При 10 пациентки с относително добър контрол на припадъците причина за замяната е планирана бременност, при 3 – странични ефекти от лечението и при 2 – липса на пълен контрол на припадъците. Ефективността е отчитана след завършване на периода на титриране на третия месец, на шестия, дванадесетия и 24 месеца.

РЕЗУЛТАТИ При 4 пациентки (26.7%) се постигна успешно преминаване на монотерапия с LTG с пълен контрол на епилептичните пристъпи. При 3 (20%) липсва видим ефект от лечението (при две от тях се наблюдава нервност и безсъние, а при една – кожен обрив) и те се връщат на монотерапия с NaVPA. При 8 от изследваните на 3 месец в EEG се възвръщат пароксизмалните про-

мени, като при 2 от тях в следващите 3 месеца отново възникват абсанси, при 2 – ГТКП и при 1 – миоклонични пристъпи, т.е. на 6 месец при 5 (33.3%) се отчита клинично влошаване и те преминават на политерапия – NaVPA в съчетание с LTG. Настъпва нормализиране на ЕЕГ и липса на епилептични припадъци и при 5-те пациентки. След 2 г. – на монотерапия с NaVPA са 3, на LTG – 3, на NaVPA + LTG – 7, а 2 са на комбинация NaVPA с леветирацетам (LV). Докато в началото с контрол на ИГЕ с монотерапия с NaVPA са 66.7% (10/15), след 2 г. с контрол са 60% (9/15), но вече с политерапия при повечето от половината.

В заключение, опитът за конверзия от NaVPA на LTG е сполучлив само при 1/4 от пациентките. Тъй като контингентът е недостатъчно голям, не може да се оценява достоверно фертилитета, усложненията при бременност и раждане и риска от малформации при плода. При конверзия съществува съществен риск от клинично влошаване, което би могло да се предвиди при ЕЕГ оценка и терапията своевременно да се коригира.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: епилепсия, лечение, натриев валпроат, ламотрижин, жени.

ВЪВЕДЕНИЕ

При бременни жени с епилепсия рискът от развитие на конгенитални малформации, изоставане в растежа, микроцефалия, когнитивни дисфункции и смърт на плода е повишен при провеждане на терапия с антиепилептични медикаменти (АЕМ) – големи конгенитални малформации се наблюдават при 2.8% от нелекуваните и при 4.6% от лекуваните, като този процент нараства 2-3 пъти при политерапия и високи дози на медикаментите (19, 23). Валпроатът (VPA) е медикамент на първи избор при идиопатичните генерализирани епилепсии (ИГЕ) поради отличната си ефективност, широкия спектър на действие, богатия опит от литературата и клиничната практика (1, 2, 10, 12, 16, 18), по-добър при сравнение с ламотрижин (LTG) и топирамата (12, 18). Приложението му при млади жени в детеродна възраст обаче, не се препоръчва, т.к. при бременност излагането на плода вътреутробно на въздействието на VPA, особено на по-високи дози, увеличава риска от тератогенност (6, 7, 14, 17, 23, 27). Обединените данни от регистрите на АЕМ и бременност на САЩ и Англия върху голям брой пациентки съобщават за по-високо ниво на малформации при третираните с VPA, 5.9% в сравнение с карбамазепин (CBZ), 2.3% и LTG, 2.1% (25). Преустановяването на антиепилептичното лечение при бременност е нереалистична цел поради нарастването на риска от епилептични припадъци, успоредно с възможността за увреда на плода. Изборът на АЕМ се определя от вида на епилептичните припадъци и епилептичния синдром, като се предпочитат монотерапия с възможната най-ниска ефективна доза (9, 13).

ЦЕЛ

Във връзка с резултатите от големи Национални проучвания на регистрите за бременност и препоръки на Национални ръководства и консенсуси за лечение на епилепсията за предпочитане на LTG пред VPA при млади жени в детеродна възраст с ИГЕ (6, 10, 11, 14), си поставихме за цел да преценим възможностите за конверзия на натриев валпроат (NaVPA) с LTG при този контингент, както и на рисковете и предимствата свързани с конверзията.

ДИЗАЙН И КОНТИНГЕНТ

Проучването е ретроспективно и включва 15 жени на възраст от 16 до 45 г. (средна възраст 26.3, SD 9.3), всички с клинични и ЕЕГ данни за генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП), 4 от тях – и с абсанси и 3 – и с миоклонични гърчове, лекувани с NaVPA и насочени за консултация с оглед замяна на лечението. При 10 пациентки с относително добър контрол на припадъците причина за замяната е планирана бременност, при 3 – странични ефекти от лечението и при 2 – липса на пълен контрол на припадъците. Дозовият алгоритъм при замяната на NaVPA с LTG следва предложената схема на Sale et al, 2005 (22) с фаза на покачаване на дозата на LTG в продължение на 8 седмици и изтегляне на NaVPA в продължение на 6 седмици. Влошаване (зачестяване на припадъците, поява на нов вид припадъци) в следващите 8 седмици, въпреки достигането на максималната поносима доза или поява на сериозни странични явления, е причина за връщане на предшестващата терапия. Ефективността е отчитана след завършване на периода на титриране на третия и шестия и дванадесетия месец от лечението и след 2 г. Показатели за ефективност са:

- редукция на епилептичните пристъпи >50% в сравнение с периода от 6 месеца, предшестващ смяната на лечение и
- 100% редукция (свобода от пристъпи).

РЕЗУЛТАТИ

Таблица 1 представя демографската и клинична характеристика на пациентките включени в проучването.

Таблица 1. Демографска и клинична характеристика на пациентките

Пациенти	N (%)
Пол	
Жени	5 (100%)
Възраст, години	
Средна и SD	26,3+/-9,3
Медиана	23
Продължителност на епилепсията	12,4+/- 6,6
Средна и SD	10
Медиана	
Тип епилептични припадъци	
ГТКП	15 (100%)
+абсанси	4 (26,7%)
+миоклонични	3 (20,0%)
Честота на епилептичните припадъци/годишно	4,9+/-1,7
Средна доза на NaVPA + SD мг/дн.	1323,3+/-257,0
Медиана	1250,0

Правят впечатление следните данни:

- средната възраст на пациентките, касае се за млади жени в детеродна възраст и
- относително добрият контрол на припадъците – ниска средна честота, свобода от припадъци при 2/3 в предшестващите 6 месеца, добър контрол с невисоки дози VPA.

Тези данни позволяват да се направи опит за постепенна, бавна замяна на терапията с LTG, с оглед желанието на жените за планирана бременност, при чести визити, с контрол на неврологичния статус и ЕЕГ

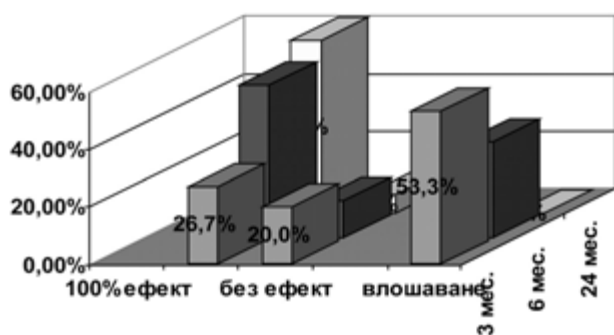
При 4 пациентки (26.7%) се постигна успешно преминаване на монотерапия с LTG с пълен контрол на епилептичните пристъпи за период от 1 г., а при 3 (20%) – за 2 г (Таблица 2).

При 3 (20%) на визитата след 3 месеца лечение липсва видим ефект (при една от пациентките се наблюдава

Таблица 2. Антиепилептична терапия (моно/политерапия)

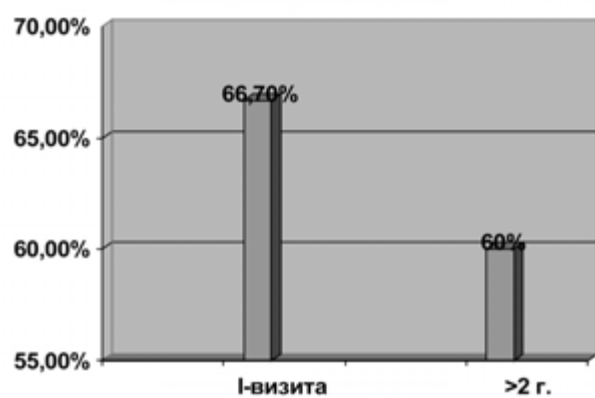
АЕМ/визита	Първа визита	След 6 месеца	След 12 месеца	След 2 г.
NaVPA монотерапия	15	3	3	3
LTG монотерапия	-	4	3	3
NaVPA+LTG	-	6	7	7
NaVPA+LTG + други АЕМ	-	2	2	2
Всичко	15	15	15	15

нервност и безсъние като страничен ефект) и те се връщат на монотерапия с NaVPA. При 8 от изследваните на 3-тия месец в ЕЕГ се възвръщат пароксизмалните промени, като при 2 от тях в следващите 3 месеца отново възникват абсанси, при 2 – ГТКП и при 1 – миоклонични пристъпи, т.е. на 6 месец при 5 (33.3%) се отчита клинично влошаване, което налага преминаване на политерапия – отново включване на NaVPA в съчетание с LTG (Фиг.1).



Фигура 1. Ефикасност на АЕМ във времето

След това настъпва бързо нормализиране на ЕЕГ и липса на епилептични припадъци и при 5-те. На визитата след 2 г. – на монотерапия с NaVPA са 3, на LTG – 3, на NaVPA+LTG – 7, а 2 са на комбинация на NaVPA с леветирацетам (LV). При тази коригирана терапия се поддържа много добър контрол на припадъците с 60% свободни от пристъпи (Фиг.2).



Фигура 2. Контрол на епилептичните припадъци в началото и края на наблюдението

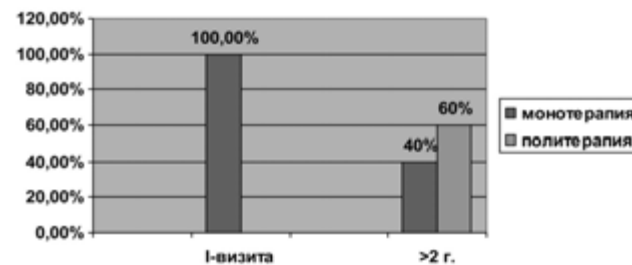
Прилаганите дози АЕМ са относително невисоки (Табл.3), като дозата на VPA като монотерапия е значително по-висока в сравнение с началната визита. Доза

та на LTG като монотерапия също не е висока, т.к. принципът при титрирането е да се прилагат минималните дози, които контролират припадъците. Синергичното действие на VPA и LTG и удължаване полуживота на LTG позволява при комбинираната терапия да бъдат приложени по-ниски дози.

Таблица 3. Антиепилептична терапия (доза)

АЕМ/Доза	Мг/дн
NaVPA монотерапия + SD	1500+/-0
Медиана	1500
NaVPA (+ LTG) + SD	1083,3+/-204,1
Медиана	1000
LTG монотерапия + SD	225,0+/-50,0
Медиана	200
LTG (+ NaVPA) + SD	291,7+/-120,1
Медиана	300

Процентът на успешно лекуваните (60% свободни от пристъпи на визитата след 2 г.) е близък до този при началната визита, преди конверзията (66% свободни от пристъпи), но тогава всички пациентки са били на монотерапия, докато при последната визита само 1/3 са монотерапия и 2/3 са на политерапия (Табл.2 и Фиг.3). Ефикасността на комбинираната терапия, въпреки временното влошаване, е висока – 55,6% от случаите третиранни с NaVPA+ LTG (4/7) са свободни от епилептични пристъпи за период > 1 година.



Фигура 3. Монотерапия/политерапия при началната визита и след 2 г.

По време на наблюдението една от пациентките с монотерапия на NaVPA 1000 мг/дневно роди здраво момиченце, което в момента е на 3 г. и с нормално психо-моторно развитие, една – с монотерапия с LTG 250 мг/дневно е направила спонтанен аборт в 3 лунарен месец и една с комбинирана терапия NaVPA 1000 мг/дн и LTG 300 мг/дневно направи аборт по желание в 3-ти лунарен месец.

ОБСЪЖДАНЕ

Както NaVPA, така и LTG са АЕМ с множество механизми на действие и с широк спектър, като се прилагат успешно при ИГЕ (3, 12, 15, 18, 26). В литературата се съобщава за известно зачестяване на епилептичните припадъци във второто и трето тримесечие на бременността, при лекуваните с LTG, което се свързва с увеличаване на клирънс на медикамента с 89% до 94% и намаляване на неговите серумни нива (20). След раждането се наблюдава обратния процес с покачване на нивата и риск от възникване на токсични явления. Влошаването при някои от наблюдаваните от нас пациентки не може да се свърже с този механизъм, т.к. при тях не се касае за бременност. Нямаме достатъчно сигурни данни за употреба на орални контрацептивни средства по време на лечението, макар че е възможно част от жените да са приемали такива. Установено е, че прилагането им може да

редуцира плазмените нива на LTG с 50% (21), а преустановяването им да причини нарастване с 84% (5). Предполага се, че причината е индукция и деиндукция на глюкоронидацията на LTG в черния дроб. При някои от нашите случаи може да се касае за лош комплайънс (не са проследяване серумните нива на LTG по време на лечението).

Процентът на успешна конверзия към LTG установен от нас е близък до наблюденията на други автори (8). При този процес, обаче, съществуват рискове от макар и временна агравация на епилептичния синдром. Докато в началото с контрол на ИГЕ с монотерапия с NaVPA са 66.7% (10/15), след 2 г. с контрол са 60% (9/15), но вече с политерапия при повечето. Комбинацията на NaVPA с LTG има силен и продължителен ефект върху епилептичните припадъци при ИГЕ, във връзка с вероятен синергизъм на действие на двата АЕМ (4). Жените, които имат нужда от терапия с NaVPA за контрол на епилептичните припадъци следва да продължат лечението и да не се обезкуражават за бременност (25). Шансовете за раждане на здраво бебе са високи и могат дори да се подобряват с добро планиране и наблюдение на бременността. Според Националния Здравен Институт на САЩ над 90% от жените с епилепсия могат да имат нормално протичане на бременността, с раждане на здраво бебе (24). Опити за промяна на лечението трябва да се преценяват много добре и да се предприемат само преди бременност и никога при вече налична бременност. Необходимо е включване на фолиева киселина поне 3 месеца преди бременността в дози 4-5 мг/дневно и продължаване на приема поне през първите 3 месеца на бременността.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опитът за конверзия от NaVPA на LTG е сполучлив при 1/4 от пациентките с временно влошаване на епилептичния синдром при част от случаите. Тъй като контингентът е недостатъчно голям, не може да се оценява достоверно фертилитета, усложненията при бременност и раждане и риска от малформации при плода. При конверзия съществува риск от клинично влошаване, което би могло да се предвиди при ЕЕГ оценка и терапията своевременно да се коригира.

ЛИТЕРАТУРА

- Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs*, 67, 2007, 2727-2746.
- Benbadis S R. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 46, 2005, Suppl9, 125-132.
- Biton V, Sackellares J C, Vuong A, Hammer A E et al. Double-blind, placebo-controlled study of LTG in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*, 65, 2005, 1737-1743.
- Brodie M J, Yen A W. LTG substitution study: evidence for synergism with sodium valproate. 105 Study Group. *Epilepsy Res*, 26, 1997, 423-432.
- Christensen I, Petrenaite V, Atterman I, Sidenius P et al. Oral contraceptive induce LTG metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 48, 2007, 484-489.
- Duncan S, Fairey A, Gomersall Sq et al. Primary care guidelines for the management of females with epilepsy. The Royal Soc of Med Press Ltd, 2004.
- Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. *Curr Opin Neurol*, 20, 2007, 175-180.
- Fakhoury T A, Hammer A E, Vuong A, Messenheimer J A. Efficacy and tolerability of conversion to monotherapy with LTG compared with VPA and CBZ in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 5, 2004, 532-538.
- Gandey A, Harden S, Pennell PB, et al. New guidelines released on pregnancy. AAN 61 Annual Meeting, April 28, 2009, Seattle, Washington.
- Karceski S, Morrell M J, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*, 2005, Suppl1, S1-64, quiz S65-67.
- Legros B, Boon P, Dejonche P, Sadzot B et al. Opinion of Belgian neurologists on AEDs: Belgian study on epilepsy treatment. *Acta Neurol Scand*, 115, 2007, 97-103.
- Marson A G, Al-Kharusi A M, Alwaidi M, Appleton R et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 369, 2007, 1016-1026.
- Meador K J, Pennell P B, Harden C L, Gordon J C et al. Pregnancy registries in epilepsy. A consensus statement on health outcomes. *Neurology*, 71, 2008, 1109-1117.
- Morrow J. The XX factor. Treating women with anti-epileptic drugs. National Services for Health, UK, 2007.
- Mikati M A, Holmes G L. LTG in absence and primary generalized epilepsies. *J Child Neurol*, 12, 1997, Suppl 1, S29-37.
- Mohanraj R, Brodie J. Pharmacological outcome in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 6, 2005, 382-387.
- Montouris G. Importance of monotherapy in women across the reproductive cycle. *Neurology*, 69, 2007, S10-S16.
- Nicolson A, Appleton R A, Chadwick D W, Smith D F. The relationship between treatment with VPA, LTG, and TPM and the prognosis of the idiopathic generalized epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 75, 2004, 75, 79.
- Pennell P B. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology*, 2003, 60, S31-38.
- Pennell P B, Penq L, Newport D Y, Ritchie I C et al. Lamotrigine in pregnancy. Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 2007, 70-74.
- Sabers A, Ohman I, Christensen T, Tomson T. Oral contraceptive reduce LTG plasma levels. *Neurology*, 26, 2003, 570-571.
- Sale M E, Natarajan S, Biton V, Vuong A et al. A dosing algorithm for converting from VPA to LTG monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 6, 2005, 63-70.
- Tatum W O. Use of antiepileptic drugs in pregnancy. *Expert Rev Neurother*, 6, 2006, 1077-1086.
- Tettenborn B. Management of epilepsy in women of childbearing age. *CNS Drugs*, 20, 2006, 373-387.
- Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia*, 45, 2004, 1171-1175.
- Trevathan E, Kerls S P, Hammer A E, Vuong A, Messenheimer I A. LTG adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics*, 118, 2006, 371-378.
- Vajda F J E, Lander C M, Hitchcock A, Graham J et al. Changing Australian prescribing patterns for AEDs in pregnancy and their possible consequences. *J Clin Neurosci*, 14, 2007, 611-617.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Мария Рашева

МДЦ Царица Йоанна-ИСУА

ЕЕГ лаборатория

София 1527

Ул. Бяло море 8

Тел.: 94 32 365

E-mail: maria.rascheva@bgcatalog.com

Оригинални статии
**НЕВРООФТАЛМОЛОГИЧНА СИМПТОМАТИКА
 ПРИ ТРАВМАТИЧНИ ЛЕЗИИ НА ЗРИТЕЛНИТЕ НЕРВИ
 И ОПТИЧНА ХИАЗМА**

А. Оскар, С. Черникова
 Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска“

SUMMARY

NEURO-OPHTHALMOLOGIC SYMPTOMATOLOGY
 IN PATIENTS WITH TRAUMATIC LESIONS
 OF THE OPTIC NERVES AND CHIASM

A. Oscar, S. Chernikova

*Clinic of Neurology, University Hospital "Alexandrovska",
 Sofia*

The traumatic lesions of the optic nerves and visual pathways are a complications of head injuries. The isolated traumatic lesions of the optic chiasm are extremely rare. We present 7 cases (6 men and 1 woman; mean age = 37,5±16,5 years) with traumatic lesions of the optic nerves and optic chiasm. The visual acuity is normal in 28.6% of the examined eyes with adjacent traumatic optic nerve lesion; in another 28.6% the visual acuity is in the range of 0.5 to 0.9. The visual acuity is lower than 0.05 in only one male patient. The patient with traumatic optic chiasm lesion has normal visual acuity. There is no typical for the traumatic prechiasmatal lesions visual field defect – the visual field finding differs in every case. The most frequent visual field finding in the patients with traumatic optic chiasm lesion is the bitemporal hemianopic reduction of the light sensitivity. The computed evaluation of the visual fields presents reliable information for eventual traumatic lesion of the visual pathways.

KEY WORDS: computed perimetry; optic chiasm; optic nerve; traumatic lesion.

РЕЗЮМЕ

Травматичните лезии на зрителните нерви и пътица са усложнение на травми в областта на главата. Изолираните травматични лезии на оптичната хиазма са изключително редки. Представяме 7 пациенти (6 мъже и 1 жена; средна възраст = 37,5±16,5 години), с травматични лезии на зрителните нерви и оптична хиазма. При 28.6% от изследваните очи на пациентите с травматична оптикопатия зрителната острота е нормална, при други 28.6% зрителната острота е в границите на 0.5 до 0.9. Само при 1 пациент от мъжки пол с травматична оптикопатия зрителната острота е по-ниска от 0.05. При пациента с травматична хиазмална лезия зрителната острота е нормална. Компютърно-периметричната находка при лезиите на зрителните нерви е изключително разнообразна, като няма типичен за този тип увреда периметричен дефект. При хиазмалните лезии най-често се наблюдава пълна битемпорална хемиянопсия. Компютърно-периметричният анализ на зрителните полета предоставя надеждна информация за евентуалното наличие на травматична лезия на зрителните нерви и пътица.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: зрителен нерв; компютърна периметрия; оптична хиазма; травматична лезия.

Травматичните лезии на зрителните нерви и пътица са усложнение на травми в областта на главата. Травматичните лезии на зрителните нерви се наблюдават като усложнение при 2 до 5% от пациентите, претърпели черепно-мозъчни травми (Hassan, 2002). Изолираните травматични лезии на оптичната хиазма са изключително редки. В литературата има описани няколко подобни случаи (Hayashi, 1997; Miyakita, 2002). Механизмите на увреда на зрителните сензорни пътица включват директно разкъсване, хеморагия и контузионна некроза. Тези механизми могат да протичат както заедно, така и поотделно (Hassan, 2002).

За поставяне на диагнозата е необходимо изключването на други офталмологични причини за смутеното зрение, които могат също да са с травматичен характер: травматична катаракта; хеморагия в стъкловидното тяло; отлепване на ретината (McCann, 1994; Wu, 2008).

Преваляването на мъжкия пол сред пациентите с травматични лезии на зрителните нерви и оптичната хиазма е добре известно в литературата и е пряко свързано с етиологията на прехиазмалната лезия – откритата или закрыта травма в областта на главата, което отразява и склоността към травматизъм на двата пола. Според Tawil и съавт. 75% от всички пациенти с черепно-мозъчни травми са от мъжки пол; според Venet и съавт. 85.9% от всички пациенти са от мъжки пол, като 68.5% от пациентите са на възраст 20-44 (Tawil, 2008; Venet, 2009). Също така през последните години се установи, че пациентите от женски пол, въпреки че страдат значително по-рядко от черепно-мозъчни травми в сравнение с мъжете, много по-трудно се възстановяват след прекарана травма, като леталитетът при тях също е по-голям в сравнение с пациентите от мъжки пол (Tawil, 2008; Ottochian, 2009).

В зависимост от типа и тежестта на травмата, зрителните нарушения могат да се развият непосредствено след травмата - например при прекъсване на зрителния нерв (травматична авулзия на зрителния нерв) или няколко часа до дни по-късно в резултат на развиващата се едем и смутената циркулация. През 1989 година Stow и съавт. описват случаи на интрахиазмална хеморагия и късна загуба на зрение (Stow, 1989).

Най-честата локализация на травматичната лезия по хода на зрителния нерв е интраканаликуларния сегмент (разположен в тесен костен канал), последвана от граничния участък между интраорбиталния и интраканаликуларния сегменти (Lee, 2003). Честотата на видимите фрактури на зрителните канали при травматични оптични невропатии е вариабилна и не корелира с тежестта на зрителните нарушения (Goldberg, 1992; Steinsapir, 2002).

През 1996 година Chou и съавтори обобщават описаните в литературата случаи на травматична оптична невропатия от 1922 до 1990 година, като установяват фрактура на зрителния канал със съпътстваща лезия на

интраканаликуларния сегмент на зрителния нерв при 92 от 431 пациенти (21%) (Chou, 1996).

Клиничната картина в реконвалесцентния стадий се отличава при лезиите на зрителните нерви от тази при лезиите на оптичната хиазма. При лезиите на зрителните нерви обикновено (но не задължително) има намаление на зрителната острота, като тя варира от 1.0 до липса на перцепция на светлина, т.е. до абсолютна слепота. Зрителното поле може да бъде засегнато, както в централната си част (под формата на централен скотом), така и в периферията (под формата на секторен скотом или квадрантопсия). При по-леки, тъпи травми в областта на главата и орбитата пациентите могат да имат нормална зрителна острота, съхранени реакции на светлина, нормална офталмоскопска находка, и въпреки това да съобщават за зрителен дискомфорт в зрителните полета на едното или двете очи. В тези случаи най-същественото изследване е компютърно-периметричното изследване, както на централните 300 от зрителните полета (при наличие на евентуални парацентрални и централни скотомии), така също и на 600 от зрителното поле (при наличие на периферни дефекти).

Възстановяването на зрителните функции е значително по-добро при пациентите, които са лекувани, в сравнение с тези, които са били само под наблюдение. Според Zhu и съавт. най-важният предиктор за възстановяване на зрителните функции е времето, изминало от самата травма и оказаната медицинска помощ. Според същите автори всяка травма на зрителните нерви трябва да се разглежда като спешност и да бъде съответно лекувана (Zhu, 2008). Не е установена значителна разлика при пациентите, лекувани само с кортикостероиди, само с хирургична декомпресия на зрителния нерв или комбинация от кортикостероидно лечение и декомпресия (Levin, 2000). Прогнозата за възстановяване на зрителните функции се влошава с нарастване тежестта на травмата. Въпреки това, при наглед леки травми може да се развие тежко смущение на зрителните функции. Възстановяването на зрителните функции е по-добро при липса на фрактура на черепните кости и при тези пациенти, които са имали фрактура на предната част на орбитата, в сравнение с тези със задни орбитални фрактури. Според Sturm и съавт. възстановяването на зрителните функции след прекарана травма на зрителните нерви до голяма степен зависи от зрителната острота и периметричната находка непосредствено след травмата. При по-леките случаи на зрителен дефицит се наблюдава обратно развитие и подобрение (Sturm, 2008).

Компютърната томография е най-доброто средство за оценка анатомичната цялост на черепните кости в областта на орбитата и зрителните канали (Goldberg, 1992). При липса на видима фрактура и съхранена зрителна острота рискът от развитие на травматична оптична невропатия намалява, но не изчезва. Известни са случаите на развиваща се травматична оптична невропатия след наглед леки тъпи травми в областта на орбитата, без съпътстваща фрактура при съхранена зрителна острота.

В литературата се изтъква, че прецизното невроофтальмологично изследване, включващо задължително и компютърна периметрия, е наложително дори и при леки черепно-мозъчни травми за установяване на евентуални травматични увреди на зрителните нерви и пътища и провеждане на ранно лечение.

В настоящата разработка анализирахме невроофтальмологичната симптоматика при травматични лезии на зрителните нерви и оптична хиазма.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Представяме 7 пациенти (6 мъже и 1 жена; средна възраст = $37,5 \pm 16,5$ години) с анамнеза за травма в областта на главата и доказани чрез невроизобразяващи методи (МРТ) прехиазмални лезии, оперативно верифицирани. От тях при 6 пациенти (5 мъже и 1 жена) има данни за засягане на зрителните нерви и при 1 пациент от мъжки пол травмата е причинила увреда на оптичната хиазма. Най-младият пациент е на 15 години (мъж с лезия на левия зрителен нерв), най-възрастният на 58 години (жена с лезия на левия зрителен нерв). Лезиите на единия или двата зрителни нерва са причинени както от тъпи (и относително леки травми в областта на орбитата), така и от тежки черепно-мозъчни травми. При всички болни е осъществена консултация в Кабинета по Невроофтальмология на УМБАЛ „Александровска“, София, за периода 2005 – 2008 година.

Зрителната острота на пациентите с травматични лезии на зрителните пътища е изследвана с помощта на стандартна зрителна таблица на Моноауер.

Цветното зрение на пациентите е изследвано със съкратените таблици на Ishihara, като за смущение в цветното зрение сме приели случаите, при които пациент не е разпознал поне 2 фигури от общо 14.

Анализът на зрителните полета е осъществен с помощта на компютърен периметър DICON TKS 5000, с прилагане на 2 програми от софтуерния пакет – програма №9, за изследване на централните 300 от зрителните полета и програма №11, за изследване на 600 от зрителните полета. За провеждане на компютърно-периметричното изследване е необходима зрителна острота, по-висока от 0.03. Периметричната находка е оценена, като са спазвани критериите на Stewart за обективизиране наличието на периметричен дефект:

1. Дефектът се изгражда от не по-малко от три съседни допирни точки – по хоризонтала, вертикала и диагонала.
2. Спадът на ретинална светлочувствителност в точките, изграждащи дефекта, да надхвърля 5dB.
3. Нормативните стойности за глобалните статистически индекси, използвани за оценка на минималните статистически значими дефекти са: за среден дефект MD до 2dB, а за стандартно отклонение SD до 4dB.

Изследването на очните гъна на пациентите е осъществено чрез директна офталмоскопия след максимална медикаментозна мидриаза.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

При общо 7 наши болни установяваме наличие на травматична увреда на зрителните нерви и оптична хиазма. Разпределението им е както следва: при 5 болни (4 мъже и 1 жена) е налице едностранно засягане на зрителния нерв; при 1 болна лезията засяга и двата зрителни нерва; при 1 пациент е налице изолирана травматична увреда на оптичната хиазма.

При болните с травматични лезии на зрителните нерви клиничната симптоматика е характерна. Субективните оплаквания на пациентите зависят от тежестта и типа на травмата: при тежките ЧМТ загубата на зрение е остра, непосредствено след самата травма; при по-леките и тъпи травми в областта на главата загубата на зрение може да се развие постепенно в продължение на няколко дни.

Всички 6 пациенти с травматични прехиазмални лезии са консултирани невроофтальмологично поне двукратно, като първата консултация е осъществена в пе-

риода до 4 седмици след прекараната травма, а контролното изследване е проведено поне 3 месеца по-късно. Пациентът с изолирана травматична лезия на оптичната хиазма е консултиран еднократно, няколко месеца след прекарана черепно-мозъчна травма.

ЗРИТЕЛНА ОСТРОТА

При нашите пациенти с прехиазмални лезии тя варира от броене на пръсти до 1.0. Зрителната острота на пациента с травматична хиазмална лезия бе почти нормална (VO utr. = 0.9-1.0).

На фигура 1 представяме зрителната острота на пациентите с травматична оптикопатия при първата невроофтальмологична консултация, осъществена до 1 месец след прекараната травма (n=6; 7 очи).

Табл. 1. Разпределение на пациентите с травматична прехиазмална лезия според зрителната им острота (n=6; 7 очи)

Зрителна острота	брой болни (n=6; 7 очи)	%
1.0	2	28.6%
0.5-0.9	2	28.6%
0.1-0.4	0	0
0.05-0.09	2	28.6%
брои пръсти	1	14.3%

ЦВЕТНО ЗРЕНИЕ

При изследването на цветното зрение на пациентите с травматична прехиазмална лезия в първите 4 седмици след прекараната травма се установи, че при 71.4% от очите (7 очи) има смущение на цветното зрение, което персистира и при повторната консултация, осъществена поне 3 месеца след прекараната травма. При пациента с травматична хиазмална лезия не се установи смущение на цветното зрение.

КОМПЮТЪРНА ПЕРИМЕТРИЯ

Без провеждане на компютърна периметрия е немислимо осъществяването на екзактна оценка на зрителните функции. Анализът на зрителните полета е задължителна неделима част от общата оценка на състоянието на пациентите с травматични прехиазмални лезии. Изследвани са зрителните полета на 8 очи – 5 очи с унилатерална прехиазмална лезия и 1 око с билатерална травматична лезия на зрителните нерви (при другото око не е осъществено изследване, поради ниската зрителна острота - <0.03). Компютърно-периметрично изследване е проведено и при пациента с травматична хиазмална лезия.

На Табл. 2 представяме разпределение на болните с прехиазмална травматична лезия според типа на периметричния дефект.

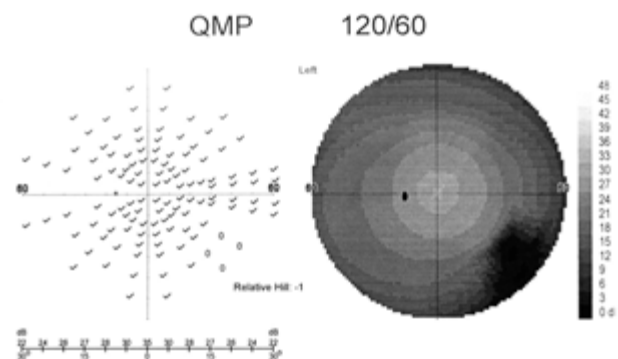
От представените на таблицата резултати се вижда, че при нашите пациенти с травматични прехиазмални лезии се наблюдават различни типове на отпадане на

Табл. 2. Разпределение на болните с прехиазмална травматична лезия според типа на периметричния дефект (n=6; 6 очи)

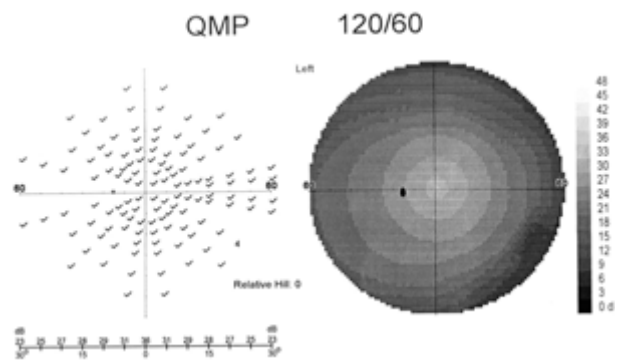
Периметричен дефект	брой очи	%
централен скотом	1	16.6%
парацентрален скотом	1	16.6%
алтitudинално отпадане	1	16.6%
квартантосичен дефект	2	33.2%
дифузно намалена ретинална светлочувствителност	1	16.6%

части от зрителните полета, без да има „типичен“ за травматичната оптикопатия периметричен дефект. При проведеното контролно компютърно-периметрично изследване, осъществено поне 3 месеца след травмата при всички пациенти персистираха същите находки, като само при един пациент с квартантосичен дефект се наблюдава значителна редукция на големината на периметричния дефект, без обаче пълното му обратно развитие. Компютърно-периметричната находка на пациента с травматична хиазмална лезия бе двустранна пълна битемпорална хемиянопсия.

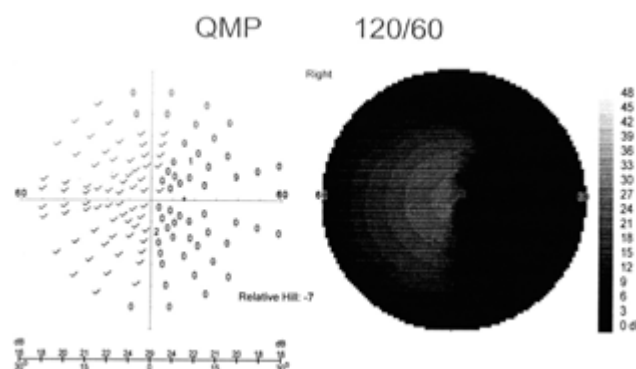
На Фиг. 1А представяме компютърно-периметричната находка на пациент с травматична прехиазмална лезия; На Фиг. 1Б представяме компютърно-периметричната находка при същия пациент след 3-месечно прове-



Фиг. 1. А. Компютърно-периметрична находка при пациент с унилатерална травматична лезия на левия зрителен нерв и отпадане на ретиналната светлочувствителност в долно-назалния квадрант на зрителното поле.

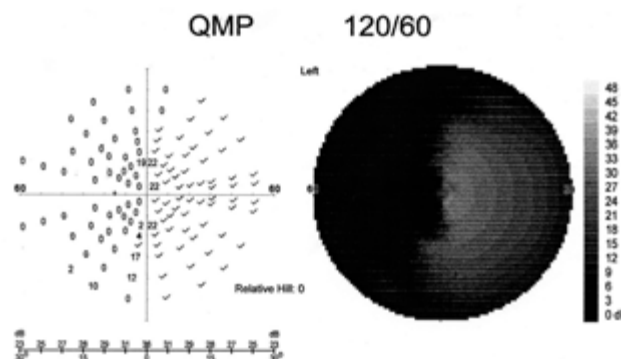


Фиг. 1. Б. Компютърно-периметрична находка при същия пациент след проведено 3-месечно консервативно лечение – значително обратно развитие на периметричния дефект.



Фиг. 2. А. Компютърно-периметрична находка на дясно око при пациент с травматична лезия на оптичната хиазма.

дено консервативно лечение с кортикостероиди. На Фиг. 2 представяме компютърно-периметричната находка при пациент с травматична хиазмална лезия.



Фиг. 2. Б. Компютърно-периметрична находка на ляво око при пациент с травматична лезия на оптичната хиазма.

ОФТАЛМОСКОПСКА НАХОДКА

При всички наши пациенти с травматична лезия на зрителните нерви офталмоскопската находка бе нормална при първата консултация (до 4 седмици след прекараната травма), като при контролното невроофтальмологично изследване (3 месеца след прекараната травма) при 2-ма пациенти и 3 очи се наблюдава картината на частична атрофия на папилата на зрителния нерв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Травматичните лезии на зрителните нерви са възможно усложнение при закрити или открити черепно-мозъчни травми. В 80% от нашите случаи пациентите са от мъжки пол. Изолирано засягане на оптичната хиазма се наблюдава рядко. При единствения наш болен с хиазмална лезия зрителната острота остава нормална. Компютърно-периметричната находка при пациенти с лезии на зрителните нерви е изключително вариабилна, като до голяма степен зависи от мястото и типа на увреда. При нашия пациент с хиазмална травматична лезия компютърно-периметричното изследване показва наличие на пълна битемпорална хемиянопсия. Анализът

на зрителните полета предоставя надеждна информация за евентуалното наличие на травматична лезия на зрителните нерви и пътища.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barton JS, Benatar M. Field of Vision. A Manual and Atlas of Perimetry. Humana Press. 2003; 180.
2. Bener A, Rahman YS, Mitra B. Incidence and severity of head and neck injuries in victims of road traffic crashes: In an economically developed country. Int Emerg Nurs. 2009 Jan;17(1):52-59.
3. Chou PI, Sadun AA, Chen YC, Su WY, Lin SZ, Lee CC. Clinical experiences in the management of traumatic optic neuropathy. Neuro-ophthalmology. 1996; 18:325-336.
4. Goldberg RA, Hannai K, Toga AW. Microanatomy of the orbital apex: computed tomography and microplanning of soft and hard tissue. Ophthalmology. 1992; 99:1447-1452.
5. Hayashi T, Wakamoto H, Shimamoto Y, Miyazaki H, Ishiyama N. Bitemporal hemianopsia after skull base fracture. No Shinkei Geka. 1997 Nov;25(11):1021-5.
6. Hassan A, Crompton JL, Sandhu A. Traumatic chiasmal syndrome: a series of 19 patients. Clin Experiment Ophthalmol. 2002 Aug;30(4):273-80.
7. Lee AG, Brazis PW. Clinical pathways in Neuro-Ophthalmology. An evidence based approach. Second edition. Thieme. New-York. 2003; 119-128.
8. Levin LA, Beck RW, Joseph MP, Seiff S, Kraker R. The treatment of traumatic optic neuropathy: the International Optic Nerve Trauma Study. Ophthalmology. 2000 May;107(5):814.
9. McCann JD, Seiff S. Traumatic neuropathies of the optic nerve, optic chiasm, and ocular motor nerves. Curr Opin Ophthalmol. 1994 Dec;5(6):3-10.
10. Miyakita Y, Taguchi Y, Matsuzawa M, Nakayama H, Sekino H. A case of traumatic chiasmal syndrome presenting with bitemporal upper quadrantanopsia. No Shinkei Geka. 2002 May;30(5):547-50.
11. Mokri B. Traumatic and spontaneous extracranial internal carotid artery dissections. J Neurol. 1990;237:356-361.
12. Mokri B, Silbert PL, Shievink WI, Piepgras DG. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. Neurology. 1996;46: 356-359.
13. Ottochian M, Salim A, Berry C, Chan LS, Wilson MT, Margulies DR. Severe traumatic brain injury: is there a gender difference in mortality? Am J Surg. 2009 Feb;197(2):155-8.
14. Steinsapir KD, Seiff SR, Goldberg RA. Traumatic optic neuropathy: where do we stand? Ophthal Plast Reconstr Surg. 2002 May;18(3):232-4.
15. Sturm V, Menke MN, Bergamin O, Landau K. Longterm follow-up of children with traumatic optic nerve avulsion. Acta Ophthalmol. 2008 Dec 24.
16. Tawil I, Stein DM, Mirvis SE, Scalea TM. Posttraumatic cerebral infarction: incidence, outcome, and risk factors. J Trauma. 2008 Apr;64(4):849-53.
17. Wu N, Yin ZQ, Wang Y. Traumatic optic neuropathy therapy: an update of clinical and experimental studies. J Int Med Res. 2008 Sep-Oct;36(5):883-9.
18. Zhu Y, Zhang XF. Traumatic optic neuropathy should be managed as an ophthalmic emergency. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2008 Aug;44(8):673-5.

Оригинални статии
**РИСКОВ ПРОФИЛ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ДИАБЕТ
 ОТЧЕТЕН С МОДИФИЦИРАНИЯ
 NEUROPATHY DISABILITY SCORE**

Здравко Каменов,¹Юлия Петрова,²Мария Тодорова, Владимир Христов

Клиника по Ендокринология,¹Клиника по Неврология,
²Катедра по Патопфизиология на Медицински Университет – София

SUMMARY

Diabetes type 2 (DM2) became an epidemics with tremendous physical and psychological disabling effect and financial expenditures. Micro- and macro-vascular diabetic complications begin insidiously. Their prevention and treatment are more effective at earlier stage and this necessitates the need for simple and inexpensive methods of early screening and diagnosis in the general practice. The aim of this study was to objectify the ability of the modified Neuropathy Disability Score (NDS) to differentiate diabetic patients with various general risk profile.

PATIENTS AND METHODS: In this cross-sectional study were included 264 patients at a mean age \pm SD of 55.4 \pm 12.0 years with DM1/2 = 61/203 of mean duration = 9.3 \pm 7.1 years; men/women = 126/138. For each patient a data base was created including demographic and anthropometric parameters, diabetes data, arterial hypertension, dyslipidemia, coronary and brain vascular disease, nephropathy, retinopathy, symptoms and already established diagnosis, diabetic neuropathy (DN). DN was investigated with a modified NDS (maximum unfavorable result = 10 points): graduated tuning fork, thermal discrimination, monofilament and Achilles reflexes at two levels of differentiation – presence of DN (NDS>2) and presence of foot at risk for ulceration (NDS \geq 6 points).

RESULTS: From the whole cohort symptomatic were 70.8%; established diagnosis DN had 50.4%; neuropathy diagnosed with NDS – 78.4% and foot at risk – 54.9% of the patients. The groups divided by NDS differed significantly in their micro- and macro-vascular risk profile. As independent risk factors for diabetic foot were identified: age, male gender, weight, BMI, waist, hip circumferences and their ratio, duration of DM, arterial hypertension and its duration and number of drugs used for its treatment, coronary and brain vascular disease, nephro-, retino-, and neuropathy, with microvascular complications being more important risk factors than macrovascular.

CONCLUSIONS: Simple devices for investigation the different aspects of DN increase the reliability in recognizing this diabetic complication. Modified NDS differentiates patients not only according DN but also as a total risk profile. Establishing DN must be assumed as an argument for further complex investigation and treatment of micro- and macrovascular diabetic complications.

KEY WORDS: diabetic neuropathy, NDS, diabetes risk profile.

РЕЗЮМЕ

Захарният диабет тип 2 (ЗД2) добива епидемично разпространение с огромен физически и психологически инвалидиращ ефект и финансови разходи. Диабетните микро- и макросъдови усложнения започват неусетно. Тяхната профилактика и лечение са по-ефективни в ранните им етапи, което налага необходимостта от прости и евтини методи за ранната им диагноза в общата

практика. Цел на настоящето проучване беше да се обективизират възможностите на модифицирания Neuropathy Disability Score (NDS) да диференцира пациентите с диабет по техния общ рисков профил.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ: В това срезово проучване участваха 264 пациенти на възраст 55.4 \pm 12.0 г. със ЗД 1/2 = 61/203 с давност 9,3 \pm 7,1 г.; мъже/жени = 126/138. За всеки пациент беше създадена база данни, включваща демографски и антропометрични показатели, данни за диабета, артериална хипертония, дислипидемия, ИБС и МСБ, нефропатия, ретинопатия, симптоми и поставена диагноза диабетна невропатия (ДН). Беше изследвана ДН с NDS (максимално неблагоприятен резултат 10 точки): градуиран камертон, термален дискриминатор, монофилament и Ахилови рефлeksi при две нива на диференциране – наличие на ДН (NDS > 2) и наличие на риск за улцерация стъпало (NDS \geq 6 т.).

РЕЗУЛТАТИ: симптоми имаха 70.8%, поставена диагноза ДН - 50.4%, невропатия според NDS - 78.4%, а рисково стъпало – 54.9% от пациентите. Групите, разделени според резултатите от NDS се отличаваха достоверно по микро- и макросъдовия си рисков профил. Като независими рискови фактори за диабетно стъпало бяха оценени: възраст, мъжки пол, тегло, ИТМ, обиколка на талията, ханша и съотношението им, давността на диабета, АХ и давността и броят медикаменти за лечението ѝ, ИБС/МСБ нефро-, ретино- и невропатията, като макросъдовите са по-съществени от макросъдовите. **ИЗВОДИ:** Простите устройства за изследване на различните аспекти на ДН повишават степента на надеждност за разпознаване на това диабетно усложнение. Модифицираният NDS диференцира пациентите не само по отношение на ДН, но и като цялостен рисков профил. Установяването на налична ДН трябва да се възприема като аргумент за по-нататъшно комплексно изследване и лечение на микро- и макросъдовите диабетни усложнения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабетна невропатия, NDS, рисков профил при диабет.

Захарният диабет тип 2 (ЗД2) добива епидемично разпространение с огромен физически и психологически инвалидиращ ефект и финансови разходи. Стратегиите за ограничаване на тази неблагоприятна тенденция са насочени преди всичко към превантивни мерки: първична превенция на ЗД по пътя на скрининг и идентифициране на хората с риск, последвани от промяна в стила на живот и/или медикаменти и вторична превенция – ранно диагностициране и лечение на късните диабетни усложнения – главна причина за намаляване на продължителността на живота на хората с диабет. Диабетните микро- и макросъдови усложнения започват безсимптомно. Тяхната профилактика и лечение са по-ефективни в ранните им етапи, тъй като след иницирането на процеса от хипергликемията, по-нататък се наслагват нови и нови патогенетични механизми, водещи до многообразни структурни и функционални

нални нарушения, които изискват по-комплексен терапевтичен подход. Тези два аспекта на диабета – глобално разпространение и необходимост от ранна интервенция – определят нуждата от прости и евтини методи за ранна диагноза на диабетните усложнения.

Най-честото диабетно усложнение е диабетната невропатия (ДН) и напоследък се отдава голямо значение на диабета като рисков фактор за мозъчни инсулти (8). Преобладаващата форма е дисталната симетрична сензомоторна диабетна полиневропатия (ДСН).

В общата практика са въведени разнообразни прости инструменти за диагностициране на различните сензорни модалности и моторни функции – монофиламент на Semmes Weinstein, камертон на Rydel-Seiffert, термален дискриминатор, тактилен циркуферентен дискриминатор, динамометър за мускулната сила, неврологично чукче (11, 1, 4, 2, 3). Тези устройства се комбинират с различни симптомни въпросници - Neuropathy Symptoms Score (NSS), Neuropathy Symptom Profile (NSP), Visual Analog Scales (VAS) за болката, Graphic Rating Scales, Total Symptom Score (TSS), Neuropathy Symptoms and Change (NSC), Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) и др. и различни скороби системи за оценка на ДН: Neuropathy Disability Score (NDS) и неговите модификации, Neuropathy Impairment Score (NIS) и неговия вариант за долните крайници NIS-LL и др. (11, 15).

ЦЕЛ

Целта на настоящето проучване беше да се обективизират възможностите на модифицирания Neuropathy Disability Score (NDS) да диференцира пациентите с диабет по техния общ рисков профил.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

В това срезово проучване участваха 264 последователно постъпили пациенти с диабет тип 1 и 2 от контингента на Университетската Клиника по Ендокринология, където следващите процедури се провеждат рутинно. Основен включващ критерий беше наличието на ЗД тип 1 и 2 според определението на Американската диабетна асоциация (7), без значение от неговата продължителност. Тестуването се провеждаше след стабилизиране на кръвната захар, когато няма значителни вариации в кореспондиращите точки на кръвно-захарния профил. Не бяха включвани пациенти с друг тип невропатия (изключването се прави от невролог), тежка хипогликемия в предшестващите дни или прием на лекарства, които интерферират с изследването за невропатия – аналгетици, трициклични антидепресанти, антиконвулсанти и др.

БАЗА ДАННИ НА ПАЦИЕНТА

За всеки пациент беше създадена база данни от историята на заболяването, епикризи и други документи с поставени диагнози. Тя се състоеше от няколко раздела (таблица 1):

1. Демографски и антропометрични данни.
2. Данни за диабета – тип, давност след диагностицирането и лечение – диета, таблетки, инсулин, инсулин+таблетки, НbA1c и плазмена глюкоза на гладно.
3. Артериална хипертония или нейното лечение (да/не), давност след установяването и брой медикаменти, които се използват.
4. Дислипидемия или нейното лечение (да/не), давност и лечение.

5. Ишемична болест на сърцето и/или мозъчна съдова болест (ИБС/МБС) – поставена ли е диагноза.
6. Нефропатия (да/не), давност
7. Ретинопатия (да/не), давност
8. Невропатия – наличие на невропатни симптоми (да/не), поставена ли е вече диагноза “диабетна невропатия”
9. По-нататък ДН беше изследвана с обективни методи – NDS

МОДИФИЦИРАН NDS

NDS се използва широко в различни модификации за диагностициране на соматичната ДН (19). В настоящето проучване диагностичният комплекс включваше 4 места, приложени на двата долни крайника.

1. Вибрационен усет (ВУ). Прагът на вибрационната чувствителност се определяше чрез 128 Hz камертон на Rydel-Seiffert (Thio-Vib, Germany), градуиран в 8 степени на двете вибриращи рамена. Той се прилагаше на върха на палеца на крака и се оценяваше по следната непараметрична скала: нормален усет (може да усети вибрацията $\geq 6/8$) = 0 точки; патологичен (не може да усети) = 1 точка.
2. Температурен усет (ТУ). Определяше се с едно просто устройство (Thio-Term, Germany), базиращо се на различната термопроводимост на различните материали. Устройството се поставяше на кожата на стъпалото 1-2 см дистално от средната точка между I и II метатарзални глави, но не върху калус. Оценката се правеше по следната непараметрична скала: нормална чувствителност = 0 точки; патологичен = 1 точка.
3. Монофиламент 10 g (МФ) (Thio-Feel, Germany), позициониран по същия начин както термалния дискриминатор и приложен с лек натиск докато се огъне. Оценката се правеше съобразно следната непараметрична скала: нормален отговор = 0 точки и патологичен отговор = 1 точка.
4. Ахилови рефлекс, както се изследват рутинно в практиката. Оценката се правеше съответно по следната непараметрична скала: налични = 0 точки; налични срещу натиск = 1 точка; липсващи = 2 точки.

Всички изследвания се изпълняваха в спокойни условия при околна температура 18-22 °C след като пациентът е бил в покой за 10 мин. Първоначално пациентът се запознава с очакваното усещане като тестът се аплицира на дланите. Всяка процедура се осъществяваше в поне три активни приложения и няколко плацебо опита, без пациентът да вижда инструментите. Максималният NDS е 10. Оценката за тежест се прави по следната класификация: NDS 3-5 = лека; 6-8 = средна и 9-10 = тежка степен (19). Използвахме две разграничителни стойности за интерпретация на NDS в резултатите – наличието на ДН се приемаше при NDS > 2. Диагнозата “рисково диабетно стъпало” се приемаше при NDS ≥ 6 (6).

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Данните бяха обработени със статистическия пакет SPSS 13.3.1. Нивото на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза беше $p < 0.05$. Приложени бяха следните статистически методи: дескриптивен и вариационен анализ; непараметричен тест на Kolmogorov-Smirnov; One-way ANOVA; T-test на Student за две независими групи; Непараметричен тест на Kruskal-Wallis за няколко независими групи и на Mann-Whitney за две неза-

висими групи; Бинарна логистична регресия; Мултиноминална логистична регресия; Хи-квадрат тест; Корелационен анализ (tau-b на Kendall и rho на Spearman).

РЕЗУЛТАТИ

Демографските и антропометрични данни са представени в таблица 1. ЗД2 имаха 71,4% от мъжете и 81,9% от жените. Установени бяха полови различия по

всички корелации $p < 0.001$).

Честотата на неврологичните нарушения, установени с различните използвани методи беше различна (таблица 3).

По-нататък въз основа на използвания дискриминативен критерий на NDS пациентите бяха разделени на две групи. В единия случай диференциацията беше по отношение на това дали имат или не невропатия ($NDS \geq 2 / > 2$). Получиха се група с ДН от 207 лица и та-

Табл. 1 Демографски, антропометрични и за диабета данни на пациентите

Показател	Всички пациенти	Мъже			Жени		
		Общо	ЗД1	ЗД2	Общо	ЗД1	ЗД2
n	264	126	36	90	138	25	113
ВЪЗРАСТ (z)	55,4±12,0	53,5±13,1	35,6±9,2	60,6±8,3	57,1±11,1	37,6±9,3	61,4±8,1
РЪСТ (cm)	166,1±7,5	172,5±5,7	173,5±5,6	172,1±5,8	160,3±6,0	163,5±6,5	159,5±5,6
ТЕГЛО (kg)	82,2±14,5	85,2±14,4	78,9±14,1	87,7±14,2	79,4±14,6	65,0±10,1	82,6±14,2
ИТМ (kg/m ²)	29,9±5,1	28,6±4,4	26,2±4,1	29,6±4,1	31,0±5,6	24,3±3,5	32,5±5,4
ТАЛИЯ (cm)	99,5±13,0	100,7±12,4	92,1±11,0	104,1±10,7	98,4±13,6	79,2±10,3	102,7±11,5
ХАНШИ (cm)	106,9±10,1	102,9±8,0	97,1±7,6	105,2±7,4	110,6±11,0	100,1±7,5	112,9±10,7
Т/Х	0,93±0,08	0,98±0,06	0,94±0,06	0,99±0,05	0,89±0,07	0,79±0,07	0,91±0,06
ДАВНОСТ НА ЗД (z)	9,3±7,1	8,7±6,8	8,5±6,3	8,8±6,2	9,9±7,2	13,2±8,5	9,2±6,7
ПГТ (mmol/L)	7,3±1,8	7,1±1,6	7,5±1,5	6,9±1,5	7,5±1,9	8,0±2,4	7,4±1,7
НВА1С (%)	9,3±1,7	9,0±1,7	9,7±1,5	8,7±1,5	9,6±1,7	9,1±1,4	9,7±1,7

C=р<0.05; B=р<0.01; A=р<0.001 между мъжете и жените в кореспондиращите групи

c=р<0.05; b=р<0.01; a=р<0.001 между ЗД1 и ЗД2 вътре в мъжката и женската група.

ПГТ – плазмена глюкоза на гладно

отношение на ръста, теллото, обиколката на талията и ханша. Обобщено, мъжете и пациентите със ЗД1 бяха по-млади и слаби, отколкото жените и тези със ЗД2. Най-голяма продължителност на заболяването имаха жените със ЗД1. Компенсацията на диабета беше лоша с гликиран хемоглобин за всички пациенти 9,3±1,7%. Мъжете със ЗД2 имаха най-добър, а със ЗД1 – най-лош гликемичен контрол.

Определихме броя на пациентите, които имат различен резултат на двата крака при провеждането на всеки тест (таблица 2). Различие във ВУ имаха 11,7 % от пациентите, ТУ – 8,7 %, МФ – 8,7 %, АР – 6,1 (2,7+3,4)%. За АР нямаше пациенти с много големи разлики (например 0 и 2 на двата крака). Получените корелационни коефициенти бяха сигнификантно високи (за

Таблица 2. Пациенти с различни резултати за двата крака при различните тестове и корелации между двата крака (за всички корелации $p < 0.001$)

Стойност	ВУ	ТУ	МФ	АР
0	64 (24,2)	129 (48,9)	171 (64,8)	52 (19,7)
0,5	31 (11,7)	23 (8,7)	23 (8,7)	7 (2,7)
1	169 (64)	112 (42,4)	70 (26,5)	83 (31,4)
1,5			9 (3,4)	
2			113 (42,9)	
Корелация ляво/дясно	0,72	0,82	0,80	0,90

Данните са представени като N (%). Пациентите с резултат 0,5 имат отчетен тест = 0 и 1 за двата крака, а тези с 1,5 – съответно 2 и 1.

кава без ДН – 57 лица. Във втория случай разделянето стана въз основа на това дали имат или не повишен риск за развитие на диабетно стъпало ($NDS < 6 / \geq 6$) и групите бяха от 119 (неповишен риск) и 145 (повишен риск) души (таблица 4). И при двете приети дискриминатив-

Таблица 3 Честотата на неврологичните нарушения, установени с различните използвани методи

Използван метод	Честота (%)
Невропатни симптоми	70,8
Поставена диагноза ДН	50,4
Нарушен вибрационен усет	75,8
Нарушен термален усет	51,1
Нарушен усет за монофиламент	35,2
Нарушени Ахилови рефлекс	80,3
NDS?6 (рисково стъпало)	54,9
NDS>2 (ДН)	78,4

ни стойности на NDS получилите съответно групи се отличаваха значително по рисковия си профил, но разликата беше по-голяма между рисковите и нерисковите за диабетно стъпало.

На базата на тази сигнификантна диференциация в следващия анализ беше определен рискът, който носят индивидуалните антропометрични фактори, микро- и макросъдовите усложнения и метаболитните промени за развитието на диабетно стъпало (таблица 5).

С цел изследване на конкордантността на (1) наличието на актуални невропатни симптоми, (2) наличието

Таблица 4. Диференциране на пациентите според NDS (≤ 2 / > 2 и < 6 / ≥ 6)

Параметър	NDS			NDS		
	≤ 2	p	> 2	< 6	p	≥ 6
N	57		207	119		145
ВЪЗРАСТ (z)	45.6±13.8	***	58.0±10.7	50.8±14.5	***	59.1±9.2
МЪЖКИ ПОЛ	18 (31.6)	**	108 (52.2)	45 (37.8)	**	81 (55.9)
РЪСТ (cm)	165.9±7.3	NS	166.1±7.6	165.0±7.5	NS	167.0±7.4
ТЕГЛО (kg)	78.1±13.7	NS	83.3±14.6	77.7±12.5	***	85.9±15.7
ИТМ (kg/m ²)	28.4±4.9	NS	30.2±5.2	28.6±4.8	**	30.9±5.5
ТАЛИ (cm)	92.9±12.3	***	100.3±12.8	94.7±12.9	***	103.4±12.3
ХАНШИ (cm)	104.2±9.1	NS	107.7±10.2	104.4±9.0	**	109.0±10.6
ОТНОШЕНИЕ Т/Х	0.89±0.08	***	0.94±0.07	0.91±0.08	***	0.95±0.07
ЗД #	35 (61.4)	**	168 (81.2)	79 (66.4)	***	124 (85.5)
ДАВНОСТ НА ЗД (z)	5.5±6.0	***	10.4±7.0	6.9±5.9	***	11.3±7.6
ПГТ (mmol/L)	7.5±1.6	NS	7.2±1.8	7.3±1.7	NS	7.3±1.9
НБА1с (%)	9.1±1.6	NS	9.4±1.7	9.4±1.7	NS	9.2±1.6
АХ #	35 (61.4)	**	168 (81.2)	77 (64.7)	***	126 (86.9)
ДАВНОСТ НА АХ (z)	7.0±5.2	*	10.5±6.8	8.0±5.8	*	11.0±7.1
БРОЙ ЛЕКАРСТВА ЗА АХ	1.7±0.7	NS	2.0±0.8	1.8±0.7	NS	2.1±0.8
ИБС/МСБ #	7 (12.3)	*	60 (29.0)	22 (18.5)	*	45 (31.0)
ДИСЛИПИДЕМИ #	24 (42.1)	NS	91 (44.0)	51 (42.9)	NS	64 (44.1)
НЕФРОПАТИ #	1 (1.8)	NS	19 (9.2)	3 (2.5)	**	17 (11.7)
РЕТИНОПАТИ #	4 (7.0)	***	72 (34.8)	20 (16.8)	***	56 (38.6)
СИМПТОМИ НА ДН #	19 (33.3)	***	168 (81.2)	64 (53.8)	***	123 (84.8)
ПОСТАВЕНА ДИАГНОЗА ДН #	13 (22.8)	***	120 (58.0)	44 (37.0)	***	89 (61.4)

Данните са представени като ср.стойност ± станд.откл. с изключение на # - като N (% от пациентите в същата група); *-p<0.05; **-p<0.01; ***-p<0.001; АХ - артериална хипертония

Таблица 5. Значение на различните рискови фактори за развитие на рисково диабетно стъпало (NDS ≥ 6)

Фактор	OR (CI)
Възраст	1.039*** (1.021-1.057)
(за всяка година в повече)	ADJ 1.044** (1.026-1.064)
Мъжки пол	2.081** (1.269-3.413)
	ADJ 2.633*** (1.543-4.492)
Тегло	1.026** (1.011-1.041)
(за всеки kg повече)	ADJ 1.024** (1.009-1.039)
ИТМ	1.055** (1.015-1.097)
(за всеки 1 kg/m ² повече)	ADJ 1.060** (1.017-1.105)
Обиколка на талията	1.036*** (1.019-1.053)
(за всеки cm повече)	ADJ 1.028** (1.010-1.046)
Обиколка на ханша	1.029** (1.009-1.050)
(за всеки cm повече)	ADJ 1.038** (1.015-1.061)
Отношение талия/ханша	1.645*** (1.250-2.164)
	ADJ 1.250 (0.907-1.723)
Давност на диабета	1.066*** (1.032-1.100)
(за всяка година повече)	ADJ 1.070*** (1.034-1.108)
Инсулинолечение	1.089 (0.666-1.779)
	ADJ 1.691 (0.970-2.948)
Артериална хипертония (АХ)	3.486*** (1.889-6.434)
	ADJ 2.601** (1.289-5.247)
Давност на АХ	1.049* (1.011-1.088)
(за всяка година повече)	ADJ 1.051* (1.012-1.093)
Брой медикаменти за лечение на АХ	1.335* (0.991-1.798)
	ADJ 1.320 (0.969-1.798)
Нефропатия	4.423* (1.249-15.667)
	ADJ 5.136* (1.306-20.195)
Ретинопатия	3.038*** (1.716-5.538)
	ADJ 3.581*** (1.902-6.743)
Симптоми на ДН	4.805*** (2.692-8.576)
	ADJ 4.565*** (2.419-7.965)
Поставена диагноза ДН	2.709*** (1.643-4.468)
	ADJ 2.773*** (1.625-4.733)
ИБС/МСБ	1.984* (1.109-3.549)
	ADJ 1.491 (0.802-2.772)

Представени са само значимите фактори. ADJ – ажустирано по пол и възраст (за фактора пол - ажустирано само за възраст, а за възраст – само по пол); NA – неажустирано. *-p<0.05; **-p<0.01; ***-p<0.001

на диагноза невропатия в документацията на пациента и (3) резултатите от различните неврологични тестове, пациентите бяха разделени в две групи – 187 (70.8%) симптомни и 77 (29.2%) асимптомни (таблица 6). За всяка група беше определена пропорцията от пациенти с диагноза ДН и тези с патологични тестове.

Корелационните зависимости между включените в този анализ показатели на ДН (симптоми, диагноза, тестове) са представени в таблица 7.

ОБСЪЖДАНЕ

ЗД е хронично прогресиращо заболяване и неговите микро- и макросъдови усложнения като правило се развиват паралелно, но има и някои особености. При ЗД1 периодът на хипергликемия до манифестацията на заболяването е относително кратък. Продължително време след поставяне на диагнозата доминират микросъдовите усложнения, с финална клинична картина на загуба на зрението, терминална бъбречна недостатъчност и изразена невропатия. Те са най-силно свързани с хипергликемията и ангажират микросъдови области с директно навлизане на глюкозата в клетките и пряка корелация на извън- и вътреклетъчните ѝ концентрации. Настъпването на тези диабетни усложнения се отсрочва или развита им се забавя най-добре от интервенции за подобряване на гликемичния контрол (18). При ЗД1 първият неврологичен преглед следва да бъде проведен 5 години след поставянето на диагнозата.

При ЗД2 като правило има различно дълъг предиабетен период, включващ етап на генетично детерминирана инсулинова резистентност, която се потенцира взаимно с покачващото се телесно тегло, особено при неблагоприятен стил на живот и хранене. В следващия етап се развиват предиабетните състояния – нарушена гликемия на гладно (> 6.1 mmol/l) и или нарушен възлехидратен толеранс на втория час от обременяването с глюкоза (> 7.8 и < 11.1 mmol/l), които най-често остават

Таблица 6. Потвърждение на неврологичните оплаквания с NDS при 187 симптомни пациенти и 77 асимптомни пациенти.

Налице на симптоми	С поставена диагноза ДН	ВУ	ТУ	МФ	АР	NDS ≥ 6	NDS > 2
187 симптомни пациенти	132 (70.6)	158 (84.5)	109 (58.3)	80 (42.8)	165 (88.2)	123 (65.8)	168 (89.8)
77 асимптомни	1 (1.3)	42 (54.5)	26 (33.8)	13 (16.9)	47 (61.0)	22 (28.6)	39 (50.6)

Данните са представени като N (%) от съответните 187 симптомни или 77 безсимптомни пациенти. Cut-off за патологичен тест: вибрационен усет (ВУ) ≥ 6 ; термален усет (ТУ) = не различава топло и студено; монофилмент (МФ) = не чувства; Ахилов рефлекс (АР) = абнормен; за NDS са използвани 2 критерия – рисково стъпало = NDS ≥ 6 и за наличие ДН NDS > 2 . Използвани са средните стойности за двата крака

недиагностицирани (особено второто). Едва след това се поставя диагнозата ЗД2 – обикновено поне 5-10 години след фактическото начало на метаболитните нарушения. През целия описан предиабетен период обаче се реализират неблагоприятни промени в съдовете и при диагностицирането на ЗД2 много често са налице артериална хипертония, дислипидемия и др. прояви на макросъдовата болест. Тя е водеща причина за смъртност. През периода на недиагностицирана хипергликемия са прогресирали и микроангиопатните промени, а комбинацията на невропатията с периферната съдова болест значително облекчава развитието на диабетно стъпало, улцерация и ампутация. При ЗД2 първият неврологичен преглед следва да бъде проведен при поставянето на диагнозата.

В тази студия си поставихме за цел да установим до каква степен изследването с един лесен и бърз за

Таблица 7. Корелационни зависимости между изследваните показатели за ДН

	симптоми	диагноза ВУ	ТУ	МФ	АР
диагноза	0,63***				
ВУ	0,37***	0,28***			
ТУ	0,25***	0,20***	0,38***		
МФ	0,24***	0,18**	0,22***	0,44***	
АР	0,34***	0,22***	0,37***	0,27***	0,32***
NDS	0,41***	0,30***	0,64***	0,71***	0,66***

Корелациите са представени като rho и *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001

изпълнение комплекс от 4 достъпни теста, който може да се извърши и оцени от невролог и ендокринолог, е в състояние да диференцира пациентите по техния рисков профил и евентуално да послужи за основание да се започне ранна първична или вторична профилактика или лечение на диабетните усложнения.

При избора на теста за диагностициране на ДН се ръководихме от съображенията, че той трябва да бъде обективен, информативен за сензорните функции, широко приет и използван, неизискващ много време и лесен за употреба. В оригиналния си вариант NDS е разработен от PJ Dusk за диагноза и мониториране на различни невропатии (14). Това е най-широко приетата и използвана скорова система. В 35 домона, степенувани от 0 до 4 точки поотделно за ляво и дясно при максимален сбор за теста = 280 точки се анализират функциите на краищата нерви, мускулната слабост, рефлексите и сетивността. Последва развитие на скорвата система и съсредоточаването ѝ върху ДН в Neuropathy Impairment Score (NIS), която по-късно беше фокусирана върху долните крайници (lower limbs) - NIS-LL. Тя се състои от 14 домона, включително мускулната сила (8 X 0-4 точки), рефлексите (2 X 0-2 т.) и сетивните функции (4 X 0-2

т.) за двете страни с максимум от 88 точки. Въпреки, че бе замислена като диагностичен инструмент за ДН, прави впечатление, че преобладаващият брой точки (64) се получават от моторните тестове. Освен тази, и редица други модификации на NDS бяха предложени, но повечето от тези инструменти не са валидирани, а в литературата трудно могат да се намерят конкретни описания и препоръки за това как да се осъществяват и как да се отчитат (17). Модификацията на NDS, създадена от MJ Young et al (19) и използвана в редица големи студии (12, 6) беше препоръчана от експертната група (Neurodiab) на Европейската асоциация за изследване на диабет (9, 10). В едно голямо проспективно проучване в общата практика беше показано, че NDS ≥ 6 е с най-добра предиктивна стойност за улцерация и най-добър критерий за оценка на невропатията (6).

Средната стойност на гликирания хемоглобин за цялата изследвана популация показва значително декомпенсиран ЗД. Едно обяснение за това е фактът, че се касае за пациенти, които са хоспитализирани именно поради лошата си компенсация. Данните от една голяма студия (5), която проведехме преди 3 години показаха, че само 39.6% от изследваните 32 356 диабетици от 26 големи района в цялата страна имат добър гликемичен контрол.

ИТМ на цялата кохорта беше на границата между наднорменото тегло и затлъстяването, а групата на жените със ЗД2 беше със затлъстяване (32,5 \pm 5,4 kg/m²). При средна давност на ЗД 9,3 \pm 7,1 години 70,8% от пациентите имаха симптоми, но само при 50,4% беше поставена диагноза ДН. Резултатите по различните тестове (таблица 3) варират значително като с най-висока чувствителност беше NDS >2 . Рисковото стъпало имаха 54,9% от пациентите. Използването на електрофизиологични методи вероятно би дало още по-висока честота. Тези различия съответстват и на разностранно в епидемиологичните данни за честотата на ДН, които варират от 10 до 90%.

Разликите в отчетените тестове на двата крака бяха малки. Независимо от това ние не препоръчваме изследването да се провежда само на единия долен крайник, тъй като по този начин се повишава вероятността да бъде пропусната друг вид невропатия при конкретния пациент. В дефиницията на ДН се подчертава, че тази диагноза се поставя след изключване на други причини. И при двете дискриминативни стойности на NDS диференцираните групи пациенти се отличават значително по повечето от изследваните параметри. Особено големи бяха тези отличия между групите с и без повишен риск за диабетно стъпало. Тази стойност на NDS “разпознава” пациентите с налични микросъдови усложнения и по-голямата част от макросъдовите. Изненадваща беше констатацията, че нямаше значима разлика по отношение на ръста, плазмената глюкоза на гладно и гликирания хемоглобин. Както вече стана дума по-горе, за инициацията на дегенеративния диабетен синдром от особено значение са началните етапи на хипергликемия. Неотдавна беше публикуван анализ на пациентите със ЗД2, взели участие в едно от най-целираните проучвания – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), приключило преди около 10 години. Той показа, че пациентите, които са имали по-добър гликемичен контрол по време на основната студия преди 10 години, са съхранили и дори увеличили благоприятния му ефект по отношение на диабетните усложнения, въпреки че след завършването на студията контролът на кръвните им захари вече не се е отличавал от стойнос-

тите на групата, която не е била лекувана интензивно (16). Това дава основание да се говори за “гликемична памет” - ранните етапи на декомпенсация са по-съществен патогенетичен фактор, отколкото актуалният контрол на диабета (КЗ на гладно и HbA1c) - и може да обясни в известна степен защо тези показатели не се отличават между оформилите се от NDS групи. Патологичните стойности от неврологичното изследване (таблица 4), идентифицират пациент с повишен както микро-, така и макросъдов риск. Такова изследване трябва да се интерпретира като сигнал за общо неблагоприятно, свързано с диабета и този пациент следва да бъде насочен за прецизиране и лечение от различните специалисти.

Анализът на рисковите фактори (таблица 5) за развитието на диабетно стъпало показва, че всяка година възраст в повече увеличава риска с 4,4%, а всяка диабетна година в повече – със 7%. Рискът при мъжете е 2,63 пъти по-висок, отколкото при жените, което може да се обясни от една страна с по-слабата им загриженост за здравето и по-редките консултации с лекар, които са характерни изобщо за мъжете (13), а от друга, със значително по-вече риск и патогенетични фактори в стила им на живот. И при този анализ микроангиопатните усложнения имаха по-голяма неблагоприятна прогностична стойност, в сравнение с макросъдовите.

Данните от таблица 6 показват, че при някои симптомни пациенти обективните тестове са негативни, а при такива без симптоми – могат да са позитивни. Поставянето на диагнозата е функция на редица фактори от субективен и обективен характер, включително възможността на пациента да стигне до специалиста. Корелационните зависимости между симптомите и индивидуалните тестове бяха слаби до умерени и по-силни за агрегата NDS, особено със съставлящите го тестове, но всички бяха значимни (таблица 7). Изводът от тези резултати е, че пациентите трябва винаги да бъдат изследвани комплексно според цитираните по-горе правила за първи и втори тип ЗД и проследявани по-нататък. Приложените в това проучване полуколичествени методи на изследване имат стойността на скрининг. Уточняването на диагнозата по тежест и степен на ангиоанатомия на НС, както и мониторирането на лечението трябва да става с електрофизиологични изследвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Простите устройства за изследване на различните аспекти на ДН повишават степента на надеждност за разпознаване на това диабетно усложнение. Модифицираният NDS диференцира пациентите не само по отношение на ДН, но и като цялостен рисков профил. Установяването на налична ДН трябва да се възприема като

аргумент за по-нататъшно комплексно изследване и лечение на микро- и макросъдовите диабетни усложнения.

Благодарност

Изказваме благодарност на нашите колеги В.Карамфилова, Ц. Янкова, П. Стайкова, М. Андреева и С. Димитров за техническото съдействие.

ЛИТЕРАТУРА

- Ишлекова Б, Миланов И, Христова А. Клинична електромиография. Унисон Арт. 2003
- Каменов З. Диабетна невропатия. ИК „ЗИП“, София, 2006
- Неврология. Под редакцията на Ив.Миланов и Ст.Янчева. Медицина и физкультура, 2007
- Петрова Ю. Клинична невроветология. Функционална диагностика. Монография. Изд. „Световит“, 2004
- Христов В, Каменов З, Георгиев Б. Качество на гликемичния контрол в България – информираност и реалност (от теорията към практиката). Ендокринология, 2006;4:223-33.
- Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJM. North-West Diabetes Foot Care Study: The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabet Med 2002;19:377-384.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2004;27: Suppl 1.
- Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution and Long-term Clinical Outcome. Stroke 2006; 37: 967-972.
- Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 1998 Jun;15(6):508-514
- Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. Diabetes Metab. 1998;Nov;24 Suppl 3:55-65
- Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. Diabetes Care, 2004;27(6):1458-1486
- Cabezas-Cerrato J. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Diabetologia 1998;1:1263-1269
- Christov V., Kamenov Z., Todorova M., Ivanov L., Tzurakova F. A report on the demographic characteristics and the state of men's health in Bulgaria. Journal of Men's Health and Gender. 2004;1(2-3):191-196.
- Dyck PJ, Katz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993;43:817-824
- Grant IA, O'Brien P, Dyck PJ. Ch.8 Neuropathy tests and normative results. In: Diabetic Neuropathy, 2nd ed. Eds. PJ Dyck and PK Thomas. Publ. WB Saunders Co. 1999, pp.123-141
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;Oct 9;359(15):1577-89
- Meijer JW, Smit AJ, Sondersen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom Score. Diabet Med. 2002;19:962-5.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia. 1998;41:416-23.
- Young MJ, Boulton AJM, McLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH: A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. Diabetologia 1993;36:150-156

Оригинални статии
ИЗСЛЕДВАНЕ НА СОМАТОСЕНЗОРНИТЕ ЕВОКИРАНИ
ПОТЕНЦИАЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ
НА ТОРАКО-ЛУМБАЛНИЯ ПРЕХОД

М. Караджова¹, А. Шмаров², В. Мълчанова¹

¹УМБАЛ „Александровска” - ОМТФМ
²УМБАЛ „Александровска” – Клиника по нервни болести

SUMMARY
 SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS
 IN PATIENTS WITH THORACO-LUMBAR JUNCTION
 SYNDROME

M. Karadjova¹, A. Shmarov², V. Malchanova¹

¹Manual therapy and neurorehabilitation ward -University
 hospital “Alexandrovska”, Sofia

²Clinic of neurology, University hospital “Alexandrovska”,
 Sofia

The thoraco-lumbar junction syndrome is widespread – it exists in 82% of the patients, having low back pain. The clinical finding is referred segmental pain in the territory of Th1-L2 spinal nerves.

We examined 19 patients (9 males and 10 females) with thoraco-lumbar junction syndrome before and after spinal manipulations using somatosensory evoked potentials elicited from L1 spinal nerve. To compare the results we examined ten persons without any complaints of low back pain as a control group. We used EMG/EP Nihon-Koden MEB 9104K. The stimulation was in IC over an iliac crest (the trigger point of L1-dorsal ramus). The recording electrodes were placed over the spine in the midline at Th10 (the Th12-L1-segment), C7 and C3' or C4' on the head (depending on the side).

The mean latencies of P1-wave recorded over Th10 were 15.72±0.66 ms on the right /16.13±2.05 ms on the left in the control group, in the patients - 16.45±1.22 ms/ 16.52±1.29 ms before treatment and 16.17±0.74 ms/15.79±0.83 ms after the treatment. The mean amplitudes of P1-wave on the same level were significantly higher in the patients' group (17.3±8.12µV /16.29±7.16µV) than in the control one (7.67±4.08µV /8.17±4.12µV). There were no significant differences of the latencies and amplitudes in the other recordings.

The method we introduced (somatosensory evoked potentials elicited from the dorsal rami of Th12-L1 spinal nerves) provides the opportunity to establish some data about the excitability of spinal segmental inter neurons.

KEY WORDS: thoraco-lumbar junction syndrome, referred pain, somatosensory evoked potentials, spinal manipulations.

РЕЗЮМЕ

Синдромът на торако-лумбалния преход се среща при 82.4% от пациентите с лумбална болка. Той се изразява с отразена (проектирана) сегментарна болка в територията на спиналните нерви, произхождащи от торако-лумбалния преход.

При 19 болни със синдром на торако-лумбалния преход (9 мъже и 10 жени) проведохме соматосензорни евокирани потенциали от L1-дерматом преди и след лечението с вертебрални манипулации. За сравнение изследвахме и 10 здрави контроли. Използвахме двуканален ЕМГ/ЕП Nihon-Koden MEB 9104K за регистриране с помощта на

повърхностни електроди на нивото на гръбначно-мозъчни сегменти – Th12-L1 (Th10-прешлен), Th1 (C7-прешлен) и C3' или C4' (в зависимост от страната) в париеалното сомато-сензорно представителство на мозъчната кора.

Средната стойност на абсолютното латентно време (АЛВ) на P1 в отвеждането от торакалния сегмент (Th12-L1) при контролите беше 15.72±0.66 ms влясно и 16.13±2.05 ms вляво, при пациентите преди лечението – съответно 16.45±1.22 ms влясно и 16.52±1.29 ms вляво и след лечението - 16.17±0.74 ms влясно и 15.79±0.83 ms вляво. Средната стойност на амплитудата A1 (измерена от пик до пик) при здравите контроли беше 7.67±4.08mV влясно и 8.17±4.12µV вляво беше достоверно по-ниска (p<0.05) в сравнение с пациентите преди лечението 17.3±8.12µV в дясно и 16.29±7.16µV вляво. В отвежданията от останалите канали не установихме статистически значими разлики в АЛВ и амплитудите.

Въведената методика за отвеждане на соматосензорни евокирани потенциали от горзалните клончета на спиналните нерви на торако-лумбалния преход дава възможност да се установят някои промени, отразяващи вероятно състоянието на възбудимостта на интерневроните на сегментно ниво.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на торако-лумбалния преход, отразена болка, сегментарна болка, соматосензорни евокирани потенциали, вертебрални манипулации.

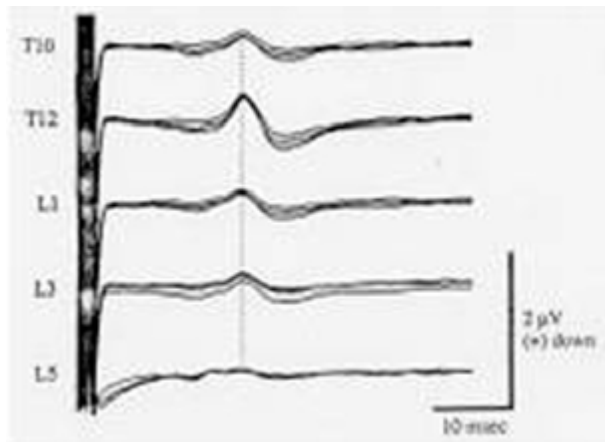
Синдромът на торако-лумбалния преход се среща при 82.4% от пациентите с лумбална болка. Той се изразява с отразена (проектирана) сегментарна болка в територията на спиналните нерви, произхождащи от торако-лумбалния преход. Най-честата изява е от типа на т.нар. „псевдо-радикулерна” болка, докато радикулерните прояви (предимно възбудно-сетивни) в сегментите на торако-лумбалния преход са 6-7 пъти по-рядко в сравнение с тези в ниските лумбо-сакрални нива (L4-L5, L5-S1).

Соматосензорни евокирани потенциали (СЕП) се генерират при електрична, тактилна и други стимулации на аферентните влакна на периферните нерви или на определена област от гръбначния мозък, главния мозък или мускула. Те се състоят от серии от вълни, отведени от повърхностни електроди върху скалпа, гръбнака и периферните нерви и отразяват последователната активация на нервните структури по продължението на соматосетивните пътища.

Стимулацията на влакната се провежда с монофазни правоъгълни импулси с продължителност 100-300 ms, с честота 3-6 Hz и обикновено СЕП се регистрират с помощта на стандартни електроди за ЕЕГ. В рутинната практика изглени електроди за скалпа обикновено не се използват поради високото им съпротивление, риска от инфекция и дискомфорта за пациента. Най-често усил-

ващите филтри за СЕП работят в честотата от 30 до 3000 Hz, защото диагностичните изследвания трябва да бъдат извършвани със същите филтри, при които са изработени нормативните стойности. Времето за анализ обикновено е 40 ms при изследването на потенциалите от горния крайник и 60-80 ms – за долния. При анализа на резултатите обикновено се измерват латенцията на вълните, интервалите пик до пик, морфология (присъствие и отсъствие на някои от компонентите) и дисперсия (2, 12, 4). Обикновено най-стандартна и лесна за измерване е латентността на първата вълна (началната латентност), но информацията, която дава тя е ограничена.

Спиналните соматосензорни евокирани потенциали се записват от електроди, разположени върху гръбнака. Те са значително по-малки по амплитуда в сравнение с потенциалите, записани от скалпа и намаляват в каудална посока (5). Така разликата в латенциите на потенциалите от скалпа и тези от съответното спинално ниво или крайника представлява централното проводно време, представляващо основна клинична цел на записването на евокирания потенциал. Максимална амплитуда на постоянния лумбален потенциал се наблюдава на Th10-Th12 вертебрално ниво. (фиг.1.)



Фиг.1. Соматосензорни евокирани потенциали, записани едновременно от няколко вертебрални нива след стимулация на p.tibialis posterior с референтен електрод на crista iliaca. Тук амплитудата на лумбалния потенциал е най-голяма на ниво Th12. (по Legatt et al, 1986)

Целта на проучването е да се установи има ли промени в регистрираните соматосензорни евокирани потенциали при пациенти със синдром на торако-лумбалния преход, лекувани с вертебрални манипулации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвахме 19 болни - 9 мъже на ср.възраст 35.4±2.2 г. и 10 жени на ср.възраст 36.8±3.5г. За сравнение (контролна група) изследвахме 10 здрави лица без оплаквания от лумбална болка и без сегментарна симптоматика от торако-лумбалния гръбнак от Th11 до S1. на ср. възраст 35.9 ±3.5г. Използвахме двуканален ЕМГ/ЕП Nihon-Koden МЕВ 9104К. Усилването беше от 20 µV до 100 µV, а

филтрите - 20 Hz (нискочестотния) и 2000 Hz (съответно високочестотния). Времето за анализ беше 60-80 ms. Използвахме повърхностни електроди за регистрация на нивото на гръбначно-мозъчни сегменти – Th12-L1 (Th10-прешлен), Th1 (C7-прешлен) и C3' или C4' (в зависимост от страната) в париеалното сомато-сензорно представителство на мозъчната кора. При избиране на местата на регистрация се съобразихме с препоръчванията от АЕЕГС (American Electro-encephalographic



Фиг. 2. Регистрация на соматосензорните евокирани потенциали от L1 вляво

Society) монтаж на електродите за СЕП:

- Канал 1 - C3'/ C4'-Fz
- Канал 2 - Cz-Fz
- Канал 3 - Fz-C7
- Канал 4 - Th10-C7

Стимулацията осъществявахме с дерматомен електрод за L1 (за r.dorsalis), разположен върху задната точка на crista iliaca (съвпадаща с IC по местоположение) съответно вляво и вдясно за всяко изследване поотделно (фиг.2).

Продължителността на стимулите беше 0.2 ms, честотата им – 5 Hz, а интензитетът беше индивидуален в зависимост от установения праг на усещане на стимула при всеки пациент (трикратно увеличената му стойност).

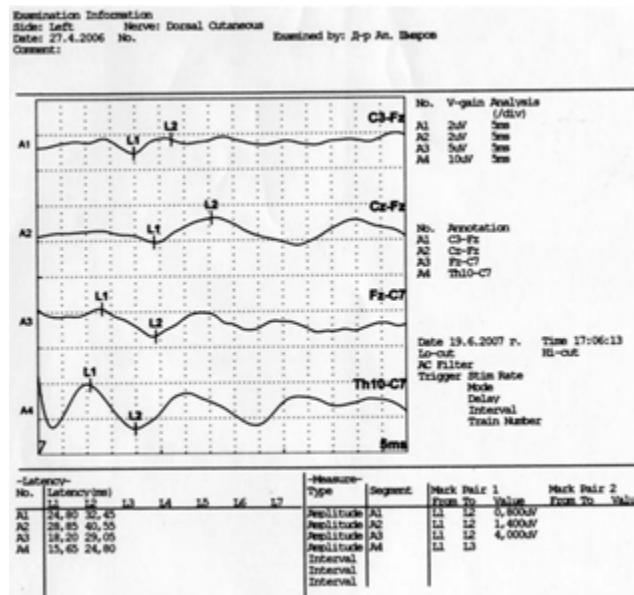
РЕЗУЛТАТИ

От четвъртия канал (Th10-C7) - отвеждането от торакалния сегмент Th12-L1 установихме вълнови компоненти с първи позитивен пик P1 и съответно – първи негативен N1. Средната стойност на абсолютното латентно време (АЛВ) на P1 при контролите беше 15.72±0.66 ms вдясно и 16.13±2.05 ms вляво, при пациентите преди лечението – съответно 16.45±1.22 ms вдясно и 16.52±1.29 ms вляво и след лечението - 16.17±0.74 ms вдясно и 15.79±0.83 ms вляво (табл.1). АЛВ на първия негативен пик (N1) имаше средна стойност 25.25±0.7 ms вдясно и 25.15±0.71 ms вляво при здравите контроли, при

Таблица 1. Средни стойности на АЛВ от първия позитивен и негативен пик (P1 и N1), и на амплитудата (A1) на ССЕП от Th12-L1.

	Дясно			Ляво		
	P1 (ms)	N1 (ms)	A1(µV)	P1 (ms)	N1 (ms)	A1(µV)
Контроли	15.72±0.66	25.25±0.7	7.67±4.08	16.13±2.05	25.15±0.71	8.17±4.12
Преди лечението	16.45±1.22	26.57±1.7	17.3±8.12*	16.52±1.29	26.69±1.42	16.29±7.16*
След лечението	16.17±0.74	26.05±1.24	17.8±10.95	15.79±0.83	25.99±1.27	16±10.32

Със звездичка (*) са означени достоверните разлики между контролната група и болните



Фиг. 3. Запис на отведените соматосензорни евокирани потенциали от L1

пациентите преди лечението – съответно 26.57 ± 1.7 ms вдясно и 26.69 ± 1.42 ms вляво. След лечението съответните стойности на N1 бяха 26.05 ± 1.24 ms вдясно и 25.99 ± 1.27 ms вляво. Средната стойност на амплитудата A1 (измерена от пик до пик) при здравите контроли беше $7.67 \pm 4.08 \mu V$ вдясно и $8.17 \pm 4.12 \mu V$ в ляво беше достоверно по-ниска ($p < 0.05$) в сравнение с пациентите - преди лечението $17.3 \pm 8.12 \mu V$ вдясно и $16.29 \pm 7.16 \mu V$ вляво. След лечението тези средни стойности не бяха достоверно променени ($p > 0.05$) $17.8 \pm 10.95 \mu V$ вдясно и $16 \pm 10.32 \mu V$ вляво. (табл.1)

От третия канал (Fz-C7) - при отвеждането от ишияния сегмент C7 установихме вълнови компоненти с първи позитивен пик P2 и съответно – първи негативен N2 с амплитуда A2. Вълновите компоненти на коровите потенциали от първи и втори канали (C3/C4-Fz и Cz-Fz) са наименовани съответно P4, N4 и P3, N3 със съответни амплитуди A4 и A3. Данните за средните стойности на AЛВ и амплитудите на първи, втори и трети канал са представени в табл.2.

Не установихме достоверни различия в стойностите на разликата в латентностите на първия позитивен и негативен компонент на вълните между контролната група и изследваните пациенти, както и преди и след лечението с вертебрални манипулации.

Таблица 2. Средни стойности на AЛВ от първи позитивен и негативен пик и на амплитудата на ССЕР, регистрирани от C7 и коровите отвеждания

Канал	Контроли		Преди лечението		След лечението	
	Дясно	Ляво	Дясно	Ляво	Дясно	Ляво
Трети (Fz-C7)						
P2 (ms)	23.38±3.12	23.04±4.2	21.07±5.43	21±4.48	21.65±5.49	19.26±7.64
N2 (ms)	31.06±4.64	30.52±5.57	29.92±5.09	31.1±4.91	31.63±7.37	31.16±4.3
A2 (μV)	1.40±0.55	1.6±0.89	3.03±2.48	2.68±1.59	5.53±6.72	5.36±6.86
Втори (Cz-Fz)						
P3 (ms)	27.47±3.57	25.2±5.04	29.38±8.46	27.57±2.4	29.07±5.28	29.84±4.19
N3 (ms)	34.53±4.98	33.22±5.83	38.21±7.19	36.63±3.1	39.26±5.63	39.48±2.75
A3 (μV)	0.28±0.16	0.37±0.27	0.51±0.35	0.52±0.27	1.68±2.7	1.16±1.66
Първи (C3/C4-Fz)						
P4 (ms)	28.04±4.91	32.24±5.74	30.49±5.37	29.50±2.91	31.5±5.98	27.66±4.68
N4 (ms)	36.9±9.13	40.06±5.33	40.19±5.92	39.63±3.08	40.21±5.5	36.55±5.34
A4 (μV)	0.42±0.04	0.4±0.24	1.35±1.5	1.13±0.59	1.39±2.48	1.74±2.26

ОБСЪЖДАНЕ

При анализа на данните, получени от ССЕР не установихме статистически значими разлики в средните стойности на AЛВ от първия позитивен и негативен пик на вълните, отведени от гръбначните и коровите електроди. Това се отнася, както за сравнението между дясно и ляво при пациентите, така и при сравнението между здрави контроли и пациенти. Известно е, че признак за патология се счита установяването на различия по-големи от две стандартни отклонения между дясно и ляво (1). Според тези критерии нарушение в провеждането на сетивната информация при нашите болни не се установява. Това съответства и на данните от неврологичния статус – липса на отпадни сетивни нарушения, парестезии при двата от болните и отразена болка при всички тях. Потвърждават го и наблюденията на Righetti и сътр. (10), че дерматомните ССЕР са нормални при псевдо-радикулерна (отразена) болка, продуцирана от ставно-костните структури, за разлика от директните коренчеви увреди.

Интересен факт е установяването на статистически значими разлики в средната амплитуда на сегментно ниво (отвеждането от торако-лумбалния сегмент Th12-L1), която е по-висока при пациентите (преди лечението) в сравнение със здравите контроли. В литературата съществуват публикации относно промяната на амплитудата на евокираните потенциали (най-често за коровите отвеждания), но те са свързани обикновено със ССЕР-мониторирани по време на анестезия. При по-голяма част от тях се наблюдава редукция на амплитудите (8,11) и по-рядко тяхното увеличение (9) като признак за дълбочината на анестезията. Също така при ССЕР-мониторирани по време на спинална хирургия намалението на амплитудата на коровите потенциали може да бъде интраоперативен белег за възможни неврологични увреди (7). На спинално ниво Jоu и Lаi (6) отчитат намаление в амплитудата (над 20%) непосредствено след увреда (притискане) на нервно коренче. Изхождайки от гореспоменатите наблюдения ние предполагаеме, че значимо по-високата средна амплитуда (измерена между първия позитивен и негативен пик на потенциала) на сегментно ниво (Th12-L1) при нашите болни може да се дължи на повишена възбудимост на спиналните интерневрони, участващи в провеждането на болката. Не можем да твърдим със сигурност, обаче каква точно е и има ли промяна в стойността на тези амплитуди след лечението с вертебрални манипулации. В края на лечението състоянието на болните показва субективно (скалите за болка и ограничение в активността) и обектив-

но (комплексното клинично изследване) статистически значимо подобрение. Такива разлики при средните стойности в амплитудите при пациентите преди и след лечението не намерихме. Проследявайки големината на интервала при провеждане на изследването преди и след лечението за отделните пациенти ни направи впечатление, че при изследваните по-късно (след 2-3, някои 7 месеца) и в зависимост от давността на оплакванията амплитудата намалява значително, особено от симптоматичната страна. За съжаление категорични зависимости не можем да изведем, тъй като броят на пациентите е доста малък и това може да бъде обект на по-нататъшни изследвания. Предполагаме, че е необходимо по-дълго време за спадането на съответните амплитуди, а следователно и за спадането на повишената възбудимост на съответните интерневрони.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костов К. Клинично приложение на соматосензорните евокирани потенциали при радикулярна и гръбначно-мозъчна патология. Автореферат на Дисертация за присъждане на образователна и научна степен "Доктор", София, 2006, стр.9, 16, 17, 31-33
2. Миланов И. Соматосензорни евокирани потенциали в Клинична електромиография. Ишечева Б., Миланов И., Христова Л. Издателство УНИСОН АРТ, София, 2003 :513-526
3. American Electroencephalographic Society: Guideline nine: guidelines on evoked potentials. J Clin Neurophysiol 1994 Jan; 11(1): 40-73
4. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM). Somatosensory evoked potentials. Clinical uses. Muscle Nerve 22: Supplement 8: S111-S118, 1999. Accessed May 31, 2006.
5. Chiappa, KH, ed: Evoked Potentials in Clinical Medicine, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997
6. Jou IM, Lai KA. Neuromonitoring of an Experimental Model of Clip Compression on the Spinal Nerve Root to Characterize Acute Nerve Root Injury. Spine 1998; 23(8):932-939.
7. Lee J, Hillbrand A, Lim M, Zavatsky J, Zeiller S, Schwartz D.; Vaccaro A, Anderson DG, Albert T. Characterization of Neurophysiologic Alerts During Anterior Cervical Spine Surgery. Spine 2006; 31(17):1916-1922.
8. Liu E, Wong H, Chia CP, Lim HJ, Chen ZY, Lee T. Effects of isoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials during comparable depth of anaesthesia as guided by bispectral index. Br. J. Anaesth 2005, vol. 94, no.2, pp. 193-197
9. McPherson RW, Levitt R. Effect of time and dose on scalp-recorded somatosensory evoked potential wave augmentation by etomidate. J Neurosurg Anesthesiol. 1989; 1(1):16-21
10. Righetti CA, Tosi L, Zanette G. Dermatome somatosensory evoked potentials in the diagnosis of lumbosacral radiculopathies Ital J Neurol Sci 1996 Jun; 17(3):193-9
11. Schaney CR, Sanders J, Kuhn P, LaJohn S, Heard C. Nitrous Oxide With Propofol Reduces Somatosensory-Evoked Potential Amplitude in Children and Adolescents Spine 2005; 30(6):689-693
12. Soliman, E. Somatosensory evoked potentials: General principles. eMedicine. Updated May 15, 2006. Accessed May 31, 2006

Адрес за кореспонденция:

Гл.ас. Д-р М. Караджова ДМ

1-УМБАЛ „Александровска“ - ОМТФМ; ул. "Г. Софийски" №1, 1432 София

Тел. 9230-490, e-mail: karadjova.md@abv.bg

Оригинални статии

СУДОМОТОРНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

¹М. Петкова, ¹С. Ганева, ²М. Цекова, ²В. Пенчев, ³Х. Лиловски

¹УМБАЛ "Д-р Георги Странски", Плевен, Клиника по ендокринология.

²УМБАЛ "Д-р Георги Странски", Плевен, Клиника по интензивно лечение и кардиология.

³МБАЛ "Авис Медика", Отделение по неврология

SUMMARY

ASSESSMENT OF SUDOMOTOR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NEW-ONSET TYPE 2 DIABETES MELLITUS

¹M. Petkova, ¹S. Ganeva, ²M. Tzekova, ²V. Penchev, ³Chr. Lilovski

¹UMHAT "G. Stranski", Pleven, Clinic of Endocrinology,

²UMHAT "G. Stranski", Pleven, Clinic of Intensive Treatment and Cardiology,

³MHAT "Avis Medica", Pleven, Department of neurology,

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) has a poly-organic characteristic and is associated with high morbidity and mortality. Implementation of simple and cheap test for diagnosis of DAN in clinical practice can improve early detection and treatment of this complication.

The aim of the present study was to evaluate the impairments of sudomotor function detected by Neuropad[®] indicator patch as tool for early diagnosis of DAN. Standard Deviation of Normal to Normal interval (SDNN) over 24 hours period was used as referent test.

PATIENTS AND METHODS: In this study 25 patients (17 men and 8 women) with new onset type 2 diabetes and mean age of 49.2± 5.74 years, without data for diabetic neuropathy were included. Sudomotor function was investigated by using indicator plaster Neuropad[®] (Miro Verbandstoffe GmbH D-51674 Wiehl-Germany) and cardiac entropy by measurement

of SDNN intervals from 24 hours ECG.

RESULTS: Abnormal Neuropad[®] test have been found in 44% of the patients and reduced SDNN in 64 % of them. Combination of two pathological tests (abnormal Neuropad[®] test and SDNN) we found in 11.76 % of the cases. The sensitivity of Neuropad test in comparison with SDNN was 62.5% and its specificity of the test was 88.9%.

CONCLUSION: Our results indicated that in patients with new-onset type 2 diabetes DAN was widely distributed. Using specific tests will support early diagnosis of DAN. Sudomotor dysfunction, assessed by indicator plaster Neuropad[®] is not enough sensitive test, but because of the higher specificity and easy use the method can be applied for DAN diagnosis in patients with type 2 diabetes mellitus.

РЕЗЮМЕ

Диабетната автономна невропатия (ДАН) се характеризира с полиорганна изява и се асоциира със значителна заболяемост и смъртност при ангажиране на сърдечно-съдовата система. Наличието и приложението на прости и евтини клинични тестове за диагностицирането и биха довели до нейното навременно и по-ефективно лечение.

Цел на настоящото проучване беше да се изследва судомоторната функция в областта на долни крайници посредством Neuropad[®] тест и да се направи оценка на приложението на теста за ранно диагностициране на диабетна автономна невропатия при пациенти с ново-

открит ЗД тип 2.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ: Изследвани бяха 25 пациенти (17 мъже и 8 жени) с новооткрит ЗД тип 2 на средна възраст 49.2 ± 5.74 години, без клинични данни за диабетна невропатия. При всички пациенти беше изследвана сугомоторната функция посредством тест индикаторен пластир-Neurograd® (Miro Verbandstoffe GmbH D- 51674 Wiehl-Germany). Сърдечната ентропия, измерена чрез стандартното отклонение от нормален до нормален интервал (SDNN) от 24 часов ЕКГ запис беше използвана като референтен тест за диагностициране на ДАН.

РЕЗУЛТАТИ: От изследваните пациенти патологичен Neurograd® тест имаха 44%, а скъсен SDNN беше установен при 64% от тях. С комбинация от двете нарушения (патологичен Neurograd® тест и SDNN) бяха -11.76% от пациентите. Чувствителността на Neurograd® тест спрямо SDNN бе 62.5%, а специфичността съответно 88.9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Нашите резултати показват високо разпространение на ДАН при пациенти с новооткрит ЗД тип 2. Провеждането на насочени изследвания би могло да позволи ранното диагностициране и лечение на ДАН. Сугомоторната дисфункция, диагностицирана посредством индикаторен пластир Neurograd® не показва достатъчна чувствителност, но поради по-високата специфичност на метода и лесното му използване, той може да се прилага като предварителен тест за идентифициране на пациенти с ДАН.

Диабетна автономна невропатия води до нарушения във функцията на редица органи и системи. Клиничните изяви на ДАН често могат да предшестват изявата на останалите хронични усложнения на захарния диабет.

Ранното идентифициране и интервениране на ДАН са от особена важност за избягване на потенциално фаталните последици от нейната мулти-органна изява. При голяма част от пациентите със захарен диабет съчетанието на ДАН с други хронични усложнения затруднява ранното и диагностициране (1). При над 60% от пациентите със ЗД невропатия (периферна или автономна) се диагностицира въз основа на нейната клинична изява и само в 30 до 40% от случаите диагностиката на ДАН се осъществява в пре-симптоматичната фаза (17).

Сърдечно-съдовата автономна невропатия (САН) е клинично най-значима и поради това най-добре проучена от всички форми на ДАН. Мета-анализ на публикувани данни показва висока корелация между наличието на САН, тиха миокардна исхемия, разстройства в сърдечния ритъм, не-фатални и фатални сърдечно-съдови инциденти и повишена смъртност при пациенти със ЗД (11, 17).

В Консенсуса на Американската Диабетна Асоциация и Американската Академия по Неврология от Сан Антонио от 1988 г. в прецизната диагностика на диабетната невропатия се включва и изследване на сугомоторната функция (3). Клинично сугомоторната автономна невропатия се изявява със следните признаци: сухота на кожата, фисури и рагади по долните крайници. Тези нарушения увеличават многократно риска от инфекции, гангрена и ампутации (15).

Съгласно данните на Working Group on the Diabetic Foot, диабетно стъпало се диагностицира при 85% от пациенти със ЗД (6).

В клиничната практика не е поставян диагностичен и терапевтичен акцент върху автономните неврологични разстройства. Ранното диагностициране на ДАН в амбулаторни условия е лимитирано от съществуването на време-изискващи тестове или използването на

сложна апаратура. През 2003г. беше предложен по-лесен тест за ранно идентифициране на тези промени посредством идентифициране на сугомоторната дисфункция. В литературата, въпреки скромния опит в приложението му, са натрупани данни за неговата добра възпроизводимост и корелация със стандартните тестове за сугомоторна функция (8, 14, 5) и някои класически тестове за оценка на сърдечната функция.

ЦЕЛ

Цел на настоящото проучване беше да се оцени теста за изследване функцията на потните жлези (кожната хидратация) като възможност за ранно диагностициране на диабетна автономна невропатия.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Изследвани бяха 25 пациенти (17 мъже и 8 жени) с новооткрит ЗД тип 2 на средна възраст 49.2 ± 5.74 години.

Основните критерии за включване в изследването бяха следните: 1) пациенти с новооткрит ЗД тип 2 (до 3 месеца от диагнозата); 2) възраст от 18 до 60 години; 3) без анамнестични и клинични данни за предхождащи сърдечно-съдови и неврологични заболявания.

Като неподходящи за участие в изследването бяха преценени пациенти с: 1) ИБС; 2) ритъмни нарушения; 3) SSS (sick sinus syndrome); 4) сърдечна недостатъчност; 5) преживян остър коронарен инцидент; 6) клапен порок; 7) белодробен емфизем; 8) алергия към хром, никел и кобалт; 9) настоящо локално възпаление, рагади, рани или други дерматологични заболявания в областта за ходилото.

Изследването беше проведено в амбулаторни условия, след подписване на информирано съгласие за участие в изследването от страна на пациентите.

Извършена бе предварителна оценка за наличието и степента на сензомоторна диабетна полиневропатия сред изследваните пациенти чрез консултативен преглед с невролог и провеждане на електромиография.

Сугомоторната функция бе изследвана качествено в областта на ходилото посредством индикаторен пластир Neurograd® (Miro Verbandstoffe GmbH D- 51674 Wiehl-Germany). Всеки пластир се състоеше от непрозрачна залепваща пергаментова хартия; еластичен, непрозрачен полиолефинов филм; слепваща съставка (медицинско полиакрилно лепило); индикаторно блокче (100% вискоза импрегнирана с пречистен разтвор на кобалт II хлорид).

Тестът беше проведен едновременно и на двете стъпала на пациентите, 5 минути след събуването на обувките и чорапите. Индикаторният пластир беше залепен на залавното място на I-II метатарзална кост по плантарната повърхност на стъпалото. Ако кожата на мястото на залепяне беше хиперкератозна, то той се поставя на залавното място на V метатарзална кост по плантарната повърхност на стъпалото. Резултатите бяха отчитани след 10 минути. При оцветяване на индикаторното блокче изцяло в розов цвят, тестът се приемаше за нормален т.е. хидратацията и съответно бариерните функции на кожата се считаха за съхранени. Ако само отделни части се оцветяха неравномерно в розово (тази промяна отчита начални изменения в хидратацията и бариерните функции на кожата) тестът се приемаше за граничен. Ако след 10 мин индикаторното блокче запази син цвят, тестът се отчиташе като патологичен и нарушенията се приемаха като напреднали изменения в хидратацията и бариерните функции на кожата. Граничните и патологични резултати бяха прие-

ти като израз на судомоторна невропатия.

При същите пациенти беше изследвана и сърдечна ентропия чрез 24 часов-ЕКГ запис (4 канален Холтер, Signalizer 2000). От холтер ЕКГ запис SDNN (Standard Deviation of Normal to Normal interval over 24 hours period) се отчиташе автоматично с последваща мануална корекция от оператор съгласно приети стандарти. Като референтна стойност, изключваща наличие на нарушен R-R вариабилитет бе приета 120 msec. (17). Сърдечната ентропия, измерена чрез стандартното отклонение от нормален до нормален интервал (SDNN) от 24 часов ЕКГ запис беше използвана като референтен тест за диагностициране на ДАН.

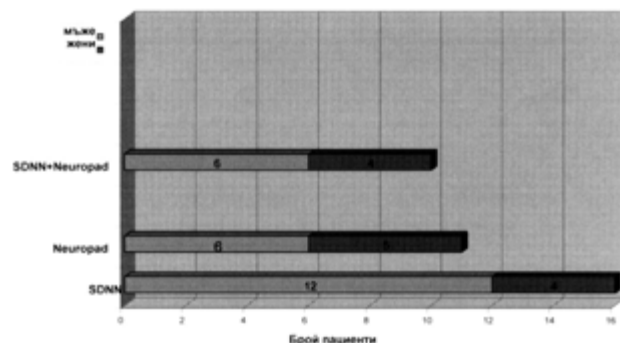
Освен тези изследвания, при всеки пациент се измерваше височина в сантиметри (без обувки), тегло в килограми (без връхни грехи) и се изчисляваше индекс на телесна маса (ИТМ). Артериалното налягане се измерваше след 10 минутен покой на пациента на лява ръка, като се изчисляваше средното аритметично от три последователни измервания.

Статистическата обработка на данните бе осъществена с компютърна програма за биостатистически анализ Statgraphics plus 2.1. Използвани са методи за параметричен и непараметричен анализ. Изследваните показатели са отразени като средни стойности \pm стандартно отклонение Std D (Standart deviation). Стойност на $p < 0,05$ е приета за сигнификантна. За оценяване валидността на теста за оценка на кожната хидратация (Neurograd[®]) се използват критериите за валидизация-чувствителност и специфичност в % (2).

РЕЗУЛТАТИ:

В изследването участваха 25 пациенти (17 мъже и 8 жени), които бяха на средна възраст 49.2 ± 5.74 години, с ИТМ- $30.08 \pm 6.04 \text{ kg/m}^2$ и гликиран хемоглобин- 11.21 ± 1.63 %. От пациентите 10 бяха пушачи, а 64% (6 от 25) имаха диагностицирана артериална хипертония. Клинични данни за начална сетивна полиневропатия, след консултативен преглед от невролог, бяха регистрирани при 4 от пациентите с новооткрит тип 2 ЗД. Същите бяха изключени от последващото изследване.

Нарушения в судомоторната функция, установени посредством Neurograd[®] тест бяха констатирани при 44% от пациентите. Средната стойност на SDNN бе 113.6 ± 32.0 msec, като при 64% от пациентите стойностите бяха под приетата за референтна (120 msec.) От анализа на проведеня 24 часов ЕКГ запис беше установено, че 39% от пациентите имат данни за тиха миокардна исхемия, а 28% от тях-данни за безсимптомни ритъмни разстройства. С комбинация от двете нару-



Фиг.1. Разпределение на пациентите според броя на патологичните тестове

шения (патологичен Neurograd[®] тест и нарушен SDNN) бяха диагностицирани 11.76% от случаите (фиг.1)

Статистически достоверна обратно-пропорционална корелация беше установена между патологичния Neurograd[®] тест и скъсения SDNN сред групата на анализирани пациенти ($P=0.10$; $r = -0.64$)

Данните от проведеня анализ за валидност на теста за судомоторната функция, осъществен посредством Neurograd[®], сравнен с SDNN са отразени на табл.1.

Табл.1. Валидност на теста за судомоторна функция, осъществен посредством Neurograd[®]

Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	Акуратност
62.50 %	88.89%	90.91%	57.14%	72.00%

ОБСЪЖДАНЕ

Данните за честотата на ДАН сред пациентите със захарен диабет варира в широки граници поради различният брой и вид на методите използвани при нейното диагностициране.

В Oxford England Study, 16.7% от анализирани пациенти са имали прояви на автономна невропатия, определена посредством един или повече абнормни теста за вариабилитет на сърдечната честота (10). В друго проучване на Ziegler и сътрудници се установява, че честотата на САН сред пациенти с тип 2 ЗД при наличие на два патологични функционални теста е 34.3% (19). При използване на по-стриктни критерии (три от шест патологични теста), честотата на САН спада до 22.1 % при същата група пациенти. Сърдечна автономна невропатия в изследване на Magioui и сътрудници е била документирана сред 38.4% от 166 пациенти с тип 1 и тип 2 ЗД (9). Нашите данни сочат 64% честота на САН сред пациентите с новооткрит тип 2 ЗД, изследвана само посредством спектрален анализ на сърдечната ентропия. По-голямата честота на САН при нашите пациенти вероятно се дължи на факта, че диагнозата е поставяна въз основа само на един тест. Други причини биха могли да бъдат високата специфичност на използвания метод, както и значителния брой на пациенти с придружаваща АХ и/или ТМИ. Последните състояния също биха могли да оказват влияние върху сърдечната ентропия.

Съчетание на два патологични теста, при изследваните от нас пациенти се наблюдава само при 11.7% от тях. Това подчертава необходимостта от прилагането на повече от един диагностични теста за откриване на ДАН.

Субклинична автономна дисфункция може да се открие още през първата година от диагностицирането на тип 2 ЗД и през втората при пациенти с тип 1 ЗД (13). Резултатите от нашето проучване също показват, че при диагностицирането на заболяването, при голям брой от пациентите с тип 2 ЗД са налице данни за ДАН.

Различната изява на комбинации от два патологични теста за автономна диабетна невропатия потвърждава различното въвличане по време и тежест на органите и системите в хроничните диабетни компликации.

Фактът, че всеки седми от десет пациенти със ЗД изявява судомоторна дисфункция при липса на периферна сензорна невропатия, прави индикаторният пластир Neurograd[®] ранен тест за откриване на рискови, безсимптомни пациенти в амбулаторни условия (18).

Възпроизводимостта на даден диагностичен тест е от първостепенно значение в диагностицирането на диа-

бетната автономна и соматична полиневропатия (4, 7).

Приложеният от нас метод е с доказана в клинични експериментални условия добра интра- и интер-индивидуална възпроизводимост при диагностициране на судомоторната функция при пациенти с тип 2 ЗД (12).

Нашите данни сочат не висока чувствителност (62,50%) и по-висока специфичност (88,89%) на теста, сравнен с използвания референтен метод - стандартното отклонение от нормален до нормален интервал (SDNN) от 24 часов ЕКГ запис когато се използва за диагностициране на САН.

Liatis и сътрудници сочат чувствителност 66,7% и специфичност 44,4% на Neuropad® теста когато се използва за диагностициране на периферна диабетна невропатия сред група от 75 пациента с тип 1 и тип 2 ЗД и средна продължителност на заболяването 5 години (8). Същите автори намират и по-ниска чувствителност на теста (58,1% и специфичност 44,9%) при диагностициране на САН. Авторите сравняват данните от Neuropad® теста с данните от теста на Ewing (9). Нашите данни се доближават до съобщените от Chon и сътрудници (76,7% чувствителност и 70,7% специфичност), в чието проучване са използвани три теста за изследване на САН (E/I ratio, Valsalva, ортостатична промяна на артериалното налягане) (5).

ИЗВОДИ

Нашите резултати показват високо разпространение на ДАН при пациенти с новооткрит ЗД тип 2. Провеждането на насочени изследвания би помогнало за ранното диагностициране и лечение на ДАН. Судомоторната дисфункция, диагностицирана посредством индикаторен пластир Neuropad® не показва достатъчна чувствителност, но поради по-високата специфичност на метода и лесното му използване, той може да се прилага като предварителен тест за идентифициране на пациенти с САН като проява на ДАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стойнева Зл., Диабетна автономна невропатия, „Българска ендокринология“, том 3, 2003, брой 3, стр 182.

2. Шунковенска Е., А. Георгиева, Г. Генчев. Профилактика на заболяването, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”. София, Делфи 2002, 121-138.
3. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendation of San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes, 1988, 37, 1000-1004.
4. Vax G., Fagherazzi C., Piarulli F., Nicolucci A., and Fedele D. Reproducibility of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). A comparison with tests using the vibratory and thermal perception thresholds Diabetes Care 19, 904-905.
5. Chon S., Y.-S.Kim,S.Oh et al.Assessment of diabetic autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients using neuropad: a new indicator plaster for detection of disteared sweat secretion. 41st annual meeting of the EASD 2005, Greece, Athens.
6. International Working Group on the diabetic foot. International consensus on the diabetic foot. Amsterdam: International diabetes federation; 1999.
7. Katalin Keresztes, Ildiko Istenes, Zsolt Herm?nyi, Peter Vargha, Istvan Barna, and Peter Kempler. Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed type 1 diabetes, Diabetes Care 26: 2213-2214.
8. Liatis S., Maggana S, Marinou K. et al. Evaluation of new indicator test Neuropad for the diagnosis of peripheral neuropathy (PN) and for the diagnosis of autonomic neuropathy(AN) in diabetic patients (SUMMARY), 9th annual Greek diabetological congress, Rhodes, Greece, march 2005.
9. Marinou K., Maggana S., Liatis S. et al.Usefulness of the indicator plaster neuropad for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus, 41st annual meeting of the EASD 2005, Greece, Athens.
10. Neil Ha, Thompson Av, John S, et al.: Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. Diabet Med 6:20-24, 1989.
11. NFO Research, Ins.: The diabetic autonomic neuropathy awareness survey, commissioned by Boston Medical Technologies, Wakefield, Massachusetts. March 2001.
12. Papanas N et al. Reproducibility of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad®) in patients with type 2 diabetes mellitus& short communication, Exp.Clin. Endocrinol Diabetes 2005, 113, 577-581.
13. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensnick JW, Porte D Jr: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. Diabetes Care 7:447-453, 1984.
14. Pruna S., Ionescu-Tigroviste C. A comparative study between color change plaster for diabetic foot syndrome and electrical impedance change of plantar skin sweat secretion.40 Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes Munich, Germany, September 2004.
15. Stansberry KB, Peppard HR, Babyak LM et al. Primary nociceptive afferents mediated the blood flow dysfunction in non-glabrous (hairy) skin in type 2 diabetes. A new model for the pathogenesis of microvascular dysfunction. Diabetes care 1999, 22, 1549-1554.
16. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996, 93, 1043-1065.
17. Vinik et al. Diabetic autonomic neuropathy, Diabetes care, 26(5), 1553-1579, 2003.
18. Zick R., Sch?per Th. et al. Early detection of peripheral diabetic neuropathy. Measurement of perspiration in diabetic foot, Klinikarzt 2003, 32(8), 193-194.
19. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F, Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications 6:49-57, 1992.

Описание на клиничен случай ДИСТАЛНА МИОПАТИЯ И СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПЪРВИЯ ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ НА ДЕСМИНОПАТИЯ В БЪЛГАРИЯ

В. Михайлова¹, Ш. Булст², В. Гергелчева¹, О. Кълев³, М. Радионова¹, М. Валтер², Х. Лохмюлер², И. Търнев^{1,4}

¹МБАЛ “Александровска”, Клиника по неврология, МУ-София

²Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

³Лаборатория по невропатология, МУ-София

⁴Катедра по когнитивна наука и психология, Нов български университет

SUMMARY

DISTAL MYOPATHY AND CARDIOMYOPATHY
IN THE FIRST GENETICALLY VERIFIED CASE
OF DESMINOPATHY IN BULGARIA

V. Mihaylova¹, S. Bulst², V. Guergeltcheva¹, O. Kalev³,
M. Radionova¹, M.C. Walter², H. Lochmuller², I. Tournev^{1,4}

¹Department of Neurology, University Hospital
“Alexandrovska”, Sofia

²Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology, Ludwig-

Maximilians-University, Munich, Germany

³Laboratory of neuropathology, Medical University Sofia

⁴Department of cognitive neuroscience and psychology,
New Bulgarian University, Sofia

Desmin mutations lead to familial or sporadic cases of myopathies associated with accumulation of desmin in muscle fibers. Familial cases are usually inherited as an autosomal-dominant trait and less frequently as autosomal-recessive trait. Over 40 desmin mutations have been reported so far. There is extreme clinical heterogeneity.

Here we present a 35-year-old female with distal myopathy

and cardiomyopathy and accumulations of desmin in muscle fibers. Hypertrophic cardiomyopathy was diagnosed when the patient was 17 years old. Permanent pacemaker was placed at age 25 years because of extreme bradycardia and Morgani-Adams-Stokes attacks. Difficulties in climbing stairs were noted at age 30 years. Distal muscle weakness in upper and lower limbs developed later on. Neurological examination at age 30 years disclosed severe distal muscle weakness and atrophy of tibialis anterior muscles, thenar and hypothenar muscles and shoulder-girdle muscles. There was selective involvement of finger extensor muscles, especially m. extensor indicis sin. EMG showed myopathic pattern. CK level was mildly elevated. Examination of muscle biopsy specimen showed pronounced dystrophic changes as well as inflammatory infiltrates. Desmin immunohistochemistry demonstrated accumulation of desmin in muscle fibers. Direct sequencing of desmin detected the mutation p.R454W heterozygously.

KEY WORDS: desmin, distal myopathy, cardiomyopathy.

РЕЗЮМЕ

Мутации в гена кодиращ десмин водят до фамилни или спорадични случаи на миопатии с натрупване на десмин в мускулните влакна. Обикновено фамилните случаи са с автозомно-доминантно, по-рядко с автозомно-рецесивно унаследяване. Досега са описани над 40 мутации в десмина. Налице е изключителна вариабилност в клиничната картина.

Представяме 35 годишна жена с дистална миопатия съчетана с кардиомиопатия и натрупване на десминови агрегати в мускулните влакна. Пациентката е диагностицирана с хипертрофична кардиомиопатия на 17 годишна възраст. Поради екстремна брадикардия и МАС атаки, на 25 годишна възраст е поставен постоянен пейсмейкър. От 30 годишна възраст се появили затруднения при качването на стълби, по-късно дистална мускулна слабост в горните и долните крайници. Неврологичният статус на 30 години установява тежка дистална слабост и атрофии на mm.tibiales ant, на тенарите и хипотенарите, на мускулите на раменния пояс. В ръцете предилекционно са засегнати екстензорите на пръстите, особено m. extensor indicis sin. ЕМГ установява миогенна увреда в изследваните мускули. Серумната креатинкиназа е леко повишена. Мускулната биопсия показва изразени дистрофични промени, както и възпаалителни инфилтрати. Имунохистохимичното оцветяване за десмин установи натрупване в мускулните влакна. Директното секвениране на гена кодиращ десмина установи хетерозиготно носителство на p.R454W мутация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: десмин, дистална миопатия, кардиомиопатия.

ВЪВЕДЕНИЕ

Десмин-асоцираната миопатия първоначално е описана като миопатия и кардиомиопатия характеристика се с обнормно натрупване на десмин в мускулните влакна (1). По-късно генетичните изследвания установяват мутации в десмина само при някои от болните, поради което е въведен терминът "десминопатия", а общият термин за тази група заболявания със сходна патологична находка е "миофибриларна миопатия" (2). Характерно за тази група миопатии е дезорганизираността на миофибрилите, която започва от Z-диска и се последва от натрупване на миофибриларни дезградационни продукти и ектопична експресия на различни протеини като десмин, $\alpha\beta$ -кристалин, дистрофин, миотилин, саркогликани, NCAM, плектин, гелзолин, убиквитин, фи-

ламин С и амилоид. Диагнозата на миофибриларната миопатия се поставя въз основа на мускулната биопсия. Унаследяването е автозомно-доминантно. Клиничните симптоми са разнообразни, но предимно се засягат дисталните мускули, а кардиомиопатия и полиневрит са често съпътстващи симптоми. Досега описаните мутации при миофибриларна миопатия са в гени, които кодират компоненти на Z-диска или са важни за поддържането на неговата структура: ZASP, филамин С, десмин, $\alpha\beta$ -кристалин и миотилин (3).

Обикновено фамилните случаи на десминопатия са с автозомно-доминантно унаследяване, рядко се наблюдава автозомно-рецесивно, но са описани и голям брой спорадични случаи. Клинично десминопатията може да се прояви като дистална или пояс-крайник миопатия, изолирана кардиомиопатия, скапулоперонеален синдром, съчетание на миопатия със сърдечно засягане и/или дихателна недостатъчност. Други често срещани симптоми са лицева слабост, дисфагия и гинекомастия (4,5). Досега са описани повече от 40 мутации в десмина. Налице е изключителна фенотипна вариабилност: дори пациенти от една и съща фамилия, с една и съща мутация показват разнообразни клинични синдроми, покриващи целия фенотипен спектър на заболяването (5).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациентка на 35 години. Бащата на пациентката е починал внезапно на 46 години от остра сърдечно-съдова недостатъчност, при документирани напълно проходими коронарни артерии (аутопсионен протокол).

Пациентката съобщава за затруднения при качването на стълби от 30 годишна възраст. По-късно походката станала степенна и се появила дистална мускулна слабост в горните крайници.

Пациентката е диагностицирана с хипертрофична кардиомиопатия на 17 години. Поради екстремна брадикардия и МАС атаки на 25 годишна възраст е поставен постоянен пейсмейкър.

На 33 години неврологичният статус установи: степенна походка, слабост на шийните, аксиалните и коремните мускули; проксимална и дистална мускулна слабост в крайниците: долен крайник (двустранно) горзална флексия на стъпало 2/5; плантарна флексия на стъпало 3/5; флексия и екстензия на коляно 4/5; флексия на бедро 3/5; екстензия на бедро 4/5; горен крайник: екстензия на палец 3/5 в ляво, 4/5 в дясно; екстензия на показалец 2/5 в ляво, 3/5 в дясно; екстензия на останалите пръсти 3/5 двустранно; флексия на пръсти, флексия и екстензия на китка 5/5. Нормална мускулна сила за мускулите на мишницата и раменния пояс. Атрофии на тенарите и хипотенарите, по-изразени в ляво, билатерални атрофии на m.extensor indicis, по-изразени в ляво, атрофии на mm.interossei двустранно, хипотрофии на мускулите на раменния пояс двустранно; атрофии на mm.tibiales ant. Рефлекси: отслабени стилоидиални и коленни рефлекси двустранно, билатерална ахилова арефлексия. ЧМН, чувствителност, координация, тазови резервоари, висши корови функции в норма.

Серумната креатинкиназа е леко увеличена - 273 U/l (норма < 140 U/l). ЕМГ установява генерализирана миогенна увреда. Проведената ехокардиография демонстрира рестриктивна кардиомиопатия, лека митрална регургитация и начална систолна дисфункция.

При пациентката беше осъществена мускулна биопсия от m.triceps surae dex. Приложени бяха следните хис-

тохимични и имунохистохимични изследвания: H&E, van Gieson, PAS, NADH, Gomori-Trichrome, Dystrophin 1, γ -Sarcoglycan, Spectrin, Vimentin, LCA (Leucocyte Common Antigen), Desmin.

Както свежийят, така и фиксираният материал показват тежко изразени дистрофични промени. Установява се нормална експресия на дистрофин и гама-саркогликан. Наблюдават се имунореактивни възпалителни клетки в ендомизиума, в некротичните, както и в единични витални мускулни влакна. Попада се и на единични виментин-имунореактивни регенераторни мускулни влакна. При оцветяване с Дистрофин 1 се наблюдават влакнести, дистрофин-имунореактивни материали в центъра на някои мускулни влакна. С антитяло срещу десмин се визуализира натрупване в мускулните влакна.

Директното секвениране на гена, който кодира десмин установи замяна на С нуклеотид за Т нуклеотид в хетерозиготно състояние на позиция 1360 (с.1360C>T), водеща до замяна на аргинин на позиция 454 за триптофан (p.R454W), описана вече мутация.

След 2 години е налице значима прогресия на мускулната слабост, както и добавяне на нова симптоматика – дисфагия и дисфония. ММТ на долен крайник: дорзална флексия на стъпалото двустранно 0/5, плантарна флексия двустранно 2/5, флексия на коляно 3+/5 дясно, 3/5 в ляво; флексия на бедро двустранно 0/5, екстензия на бедро двустранно 3/5. ММТ на горен крайник: абдукция на рамо 3/5 двустранно; флексия на лакътна става 4+/5 двустранно; екстензия на лакътна става 3/5 двустранно; флексия на китка 4/5 в дясно, 4+/5 в ляво; екстензия на ляв палец 2/5, екстензия на десен палец 3/5, екстензия на ляв и десен показалец 2/5, екстензия на останалите пръсти 3/5 в дясно, 3-/5 в ляво; флексия на пръстите 4-/5 в ляво, 4+/5 в дясно. Наред с описаните по-горе атрофии на мускулите се наблюдават атрофии на m.quadriceps femoris и исхиокруралната мускулатура и мускулите на предмишниците двустранно. Наличие на scapula alatae.

Налице са отоци в долните крайници, по-изразени вечер, както и диспнея през нощта.

Проведената ехокардиография през 2008г. установява дилатирани десни сърдечни кухини, ФИ 32% и ФС 15%.

ОБСЪЖДАНЕ

Представяме първия генетично верифициран случай на миофибриларна миопатия в България.

Въпреки че ДНК анализ при бащата не е проведен, липсата на значима патология на аутопсията, която да обясни остро настъпилата сърдечно-съдова недостатъчност, предполага внезапно ритъмно нарушение като причина за смъртта. Наскоро публикувани данни показват, че рискът от внезапна съдова смърт преди 60 години при мъжете с десминопатия е 3 пъти по-голям в сравнение с жените (5).

Автомомно-доминантното унаследяване, ранното начало, съчетанието на кардиомиопатия, предимното засягане на дисталните мускули, типичните за миофибриларна миопатия промени в мускулната биопсия, насочват към изследване на десмин. Диференциалната диагноза е трудна, поради клиничната и генетична хетерогенност на миофибриларната миопатия. Идентични промени на мускулната биопсия се наблюдават при мутации в десмин, миотилин, ZASP, $\alpha\beta$ -кристалин, плектин, селенопротеин, филамин С и ламин А/С (6,7,8,9,10,11,12). За разлика от болните с подлежащи ZASP, миотилин и филамин С мутации, представената пациентка има ранно начало на заболяването, а в сравнение с $\alpha\beta$ -кристалинопатията, представената болна няма катаракти.

Директното секвениране на десмина установи мута-

цията p.R454W разположена в карбокси-терминалната участък на десмина. Сравнението на аминокиселинната последователност в този участък при различните видове показва, че аргининът на позиция 454 е строго консервативен. Аминокиселинната последователност TRDG представлява консервативен “ β -turn motif”, който е изключително важен за формирането и стабилността на десминовите филаменти.

Същата мутация беше публикувана при болен със северноафрикански произход. Мутацията при този пациент е de novo. Подобно на нашата болна, африканският пациент е диагностициран с хипертрофична кардиомиопатия в юношеска възраст (15 години). На 25 години той претърпява сърдечна трансплантация и скоро след това се добавя дистална мускулна слабост, по-изразена в долните крайници. За разлика от българската пациентка, този болен има птоза и лицева слабост (13).

Заболяването при нашата пациентка има прогресивен ход, увеличаване на мускулната слабост, добавяне на дисфагия, дисфония и слабост на дихателната мускулатура. Наблюдава се неблагоприятна еволюция по отношение и на кардиомиопатията и симптоми на сърдечна недостатъчност.

Откриването на нови болни с мутацията R454W в десмина ще даде възможност за установяване на нейния цялостен фенотипен спектър.

Молекулярно-генетичното изследване е от първостепенно значение не само за поставянето на правилната диагноза при пробанда, но и за профилактиката на заболяването. Имайки предвид честите ритъмни нарушения и внезапна смърт, провеждането на генетичен скрининг при асимптомните родственици може да идентифицира асимптомни носители на десминови мутации, които да бъдат насочени към кардиолози за консултация и лечение.

ЛИТЕРАТУРА

- Goebel HH Desmin-related neuromuscular disorders. Muscle Nerve 1995; 18:1306-20
- Nakano S, Engel AG, Waclawik AJ et al. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. Light and electron microscopy analysis of 10 cases. J Neuropathol Exp Neuropathol 1996; 55:549-62
- Selcen D. Myofibrillar myopathy. Curr Opin Neurol 2008;21:585-589
- Goldfarb L, Vicart P, Goebel HH et al. Desmin myopathy Brain 2004, 127, 723-734
- Walter M, Reilich P, Huebner A et al. Scapuloperoneal syndrome type Kaeser and a wide phenotypic spectrum of adult-onset, dominant myopathies are associated with the desmin mutation R350P. Brain 2007, June; 130(6):1485-96
- D'Amico A, Benedetti S, Petrini S et al. Major myofibrillar changes in early onset myopathy due to de novo heterozygous missense mutation in lamin A/C gene. Neuromusc Disord 2005,15:487-850
- Ferreiro A, Ceuterick de Groote C, Marks JJ et al. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene. Ann Neurol 55:676-686
- Shroder R, Kunz WS, Rouan F et al. Disorganization of the desmin cytoskeleton and mitochondrial dysfunction in plectin-related epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy J Neuropathol Exp Neurol 61:520-530
- Selcen D, Engel AG Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy Neurology 2004, 62:1363-1371
- Selcen D, Engel AG Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans. Ann Neurol 2005, 57:269-276
- Vicart P, Caron A, Guicheney P et al. A missense mutation in the alphaB-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy Nat Genet 1998, 20:92-95
- Vorgerd M, van der Ven PF, Bruchertseifer V et al. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy Am J Hum Genet 2005, 77:297-304
- Harald B, Goudeau B, Walde S et al. Conspicuous involvement of desmin tail mutations in diverse cardiac and skeletal myopathies Hum Mutat 2007 28(4), 374-386

Адрес за кореспонденция

Д-р Виолета Михайлова

Клиника по Неврология, МБАЛ „Александаровска”

София, ул. “Георги Софийски” 1

Тел.: 02/9230 473

Email: violetamihaylova@yahoo.com

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

И. Димитров, Н. Делева, Б. Иванов

Катедра по Неврология, МУ - Варна
Първа клиника по нервни болести, УМБАЛ „Света Марина” – Варна

SUMMARY

PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH ALZHEIMER'S DISEASE.

I. Dimitrov, N. Deleva, B. Ivanov

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

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

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

РЕЗЮМЕ

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

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

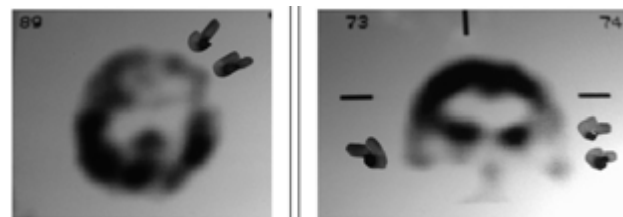
КЛЮЧОВИ ДУМИ: Първична прогресивна афазия, Болест на Алцхаймер, Фронто-темпорална деменция, Диференциална диагноза.

ВЪВЕДЕНИЕ



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

Първичната прогресивна афазия (ППА) се причислява към групата на дегенеративните деменции. Характеризира се с постепенно прогресиращи нарушения в спонтанното намиране на думи, назоваването, синтаксиса или разбирането. Въпреки че в хода на заболяването, особено след втората година, могат да се засегнат и други



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

когнитивни функции, езиковите способности остават най-тежко увредени. Речта на пациентите е неплавна, наблюдават се паузи при намиране на думите, намалена дължина на фразата, аграматизъм или нарушено разбиране на граматични структури. По-голямата част от описаните в литературата пациенти с подобна симптоматика, с доминиране в клиничната картина на затруднен изказ и намалена речева продукция, се определят като засегнати от прогресивна неплавна афазия (progressive nonfluent aphasia, PNFA). Уточнението се прави във връзка с наличието на друг подобен синдром, но проявяващ се с плавна афазия и изявени нарушения в семантиката, определян като семантичната деменция. Прогресивната неплавна афазия и семантичната деменция, за-

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

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

едно с челния вариант на фронто-темпоралната деменция, се включват в по-широката категория на фронто-темпоралната лобарна дегенерация (ФТЛД). Известното припокриване на симптоматиката при тези синдроми налага диференциална диагноза в групата на ФТЛД. От друга страна, езиковите нарушения са характерна черта и на болестта на Алцхаймер (БА), която е най-често срещаната деменция и също може да се прояви с ранни затруднения в назоваването. За разлика от БА, при ППА нарушенията на паметта не са манифестни. ППА има и характерна образна находка. Наблюдава се корова атрофия, която е асиметрична и обхваща предимно лявата перисилвиева област.

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

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

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

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай - В.А.И., жена на 65 г., насочена към Първа Неврологична клиника на УМБАЛ „Света Марина” - гр. Варна с предварителна диагноза БА. Заболяването датира от началото на 2005 г., когато пациентката започнала да изпитва леки затруднения при говорене - в началото по-редки, но зачестяващи и засилващи се с течение на времето. Тя не можела да намери точните думи при опит за назоваване на предмети, а вместо това се опитвала да обясни техните функции. Въпреки това, способността ѝ да разбира говор и да четела била сравнително запазена. Постепенно речта ѝ обеднявала, болната правела чести паузи, а в изреченията ѝ липсвали отделни части. Съпругът ѝ забелязал, че горепосоченото състояние се влошавало и освен все по-големите затруднения при намиране на думите, от около 2 месеца преди хоспитализацията (около 2 години след началото на заболяването) се наблюдавали забавяне на мисловния процес и сериозни затруднения не само в цялостното изказване, а и в разбирането. Започнала да не се справя на обичайното ниво с някои от ежедневните си задължения, въпреки че се самообслужвала, готвела и поддържала дома си. Не са известни случаи в семейството на болната с подобни оплаквания. Тя няма други заболявания и не е приемала медикаменти за продължителни периоди от време.

В клиниката беше проведено невропсихологично изследване, което показва наличие на неплавна афазия, нарушено назоваване, лека идеомоторна и конструктивна апраксия, MMSE 14 т. Соматичният и неврологичният статус (с изключение на когнитивните функции) не показва отклонения от нормата. КТ (Фиг. 1): корова атрофия, изразена предимно в ляво темпорално; в мозъчния паренхим не се установяват оформени исхемични и хеморагични промени; симетрична недилатирана вентрикуларна система, без компресия и дислокация на срединната линия. SPECT с Tc-99m-HMPAO (Фиг. 2): ниска до липсваща фиксация на нуклида в ляво фронтално, ляво темпорално и в единични зони в ляво париеално.

ОБСЪЖДАНЕ

Съобразно характерната анамнеза с доминиращи езикови нарушения, данните от невропсихологичното изследване, неврологичния статус, проведените КТ и SPECT, предклинично поставената диагноза БА беше отхвърлена и заменена с ППА. В подкрепа на последната, в съответствие с диагностичните критерии (Табл. 1, 2), бяха и данните за постепенно начало, бавна прогресия, както и липсата на други нарушения освен езиковите за период около 2 години след началото на заболяването. Появата на аномия като начален симптом, еволюцията към намалена речева продукция и прогресиращ дефицит в разбирането при представения случай, са в съответствие с описаните в литературата. Обсъди се диагнозата семантична деменция, но наличието при болната на неплавна реч, нарушения в синтаксиса, ритъма, интонацията, не дадоха основание тази диагноза да бъде приета.

Представеният случай демонстрира един от често срещаните в практиката диференциално-диагностични проблеми при пациенти с ППА - диференциална диагноза

с БА. Въпреки високата честота на БА обаче, особено в специализирани звена, рядко се налага диференциалната диагноза на ППА да се прави с други фронто-темпорални синдроми - фронто-темпорална деменция, семантична деменция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Chow TW, Binns MA, Freedman M et al. Overlap in Frontotemporal Atrophy Between Normal Aging and Patients With Frontotemporal Dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008 Aug 8, electronic publication.
2. Cummings JL, Benson F, Hill MA, Read S. Aphasia in dementia of the

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

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иван Димитров

УМБАЛ „Света Марина“, Първа клиника по нервни болести

9010 Варна, ул. Христо Смирненски 1

Тел./Факс: 052/306101

E-mail: indimitrov@yahoo.com

Описание на клиничен случай ТУБЕРКУЛОЗЕН СПОНДИЛИТ ПРИ ПАЦИЕНТ С ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ, ПРОВЕЖДАЩ ХЕМОДИАЛИЗА, ПОТВЪРДЕН С QUANTIFERON - TB GOLD ТЕСТ – ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ.

К. Костов¹, И. Петров¹, П. Йовчевски², Р. Икономов¹, К. Цаловски¹, Ж. Бонева³

¹Неврологична клиника, Медицински институт – МВР, София

²Нефрологично отделение, Медицински институт – МВР, София

³Ендокринологично отделение, Медицински институт – МВР, София

SUMMARY

TUBERCULOUS SPONDYLITIS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE - UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS THERAPY, CONFIRMED WITH QUANTIFERON - TB GOLD TEST – CASE REPORT

K. Kostov¹, I. Petrov¹, P. Yovchevski², R. Ikonov¹, K. Tsalovski¹, Zh. Boneva³

¹Clinic of Neurology, Medical Institute – MI, Sofia

²Department of Nephrology, Medical Institute – MI, Sofia

³Department of Endocrinology, Medical Institute – MI, Sofia

STUDY DESIGN: case report.

OBJECTIVE: To describe a case of insidious presentation of tuberculosis (TB) in patients with renal insufficiency and hemodialysis, confirmed with QuantiFERON-TB Gold test.

SUMMARY OF BACKGROUND DATA: Tuberculosis is more common in patients with chronic renal failure, who receive hemodialysis because of their abnormal T-cell-mediated immunity. The latest generations of IFN- γ assays have shown considerable promise in diagnosing TB in immunocompetent individuals. However, published data assessing the utility of these tests in immunocompromised populations remains limited.

METHODS: We present a case of tuberculous spondylitis in patient with end-stage renal disease undergoing chronic hemodialysis therapy. He is MRI and IFN- γ assay diagnosed

(QuantiFERON-TB Gold) and conservatively treated.

RESULTS: The result achieved without any surgical intervention was remarkable.

CONCLUSIONS: Our case suggest that IFN- γ assays equip clinicians with more accurate tools for tuberculosis control as well as that a combination of QuantiFERON TB-Gold testing and MRI assessment may be the accurate method to diagnose tuberculous spondylitis in patients with end-stage renal disease.

KEY WORDS: tuberculous spondylitis, end-stage renal disease, IFN- γ assay, magnetic resonance imaging, antituberculous treatment

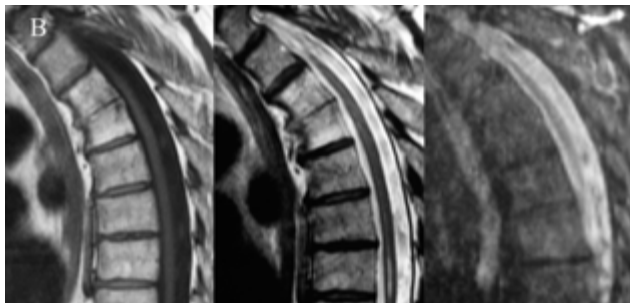
РЕЗЮМЕ

ДИЗАЙН: доклад на случай.

ЦЕЛ: Да се опише случай на извън белодробна туберкулоза при имунокомпрометиран пациент потвърден с QuantiFERON-TB Gold тест.

ОСНОВНИ ДАННИ: Туберкулозата се среща по-често при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, поради сниженият им Т клетъчно медиран имунитет. Последните генерации на IFN- γ базирани тестове, за бърза диагноза на туберкулозата, показват висока специфичност в диагнозата на заболяването, но публикуваните резултати за стойността им при имунокомпрометирани пациенти все още са ограничени.

МЕТОД: Представяме случай на туберкулозен спондилит



Фигура.2. Сагитални T1W, T2W и TIRM образи от МРТ на пациента на деветия месец от началото на лечението.

при пациент с хронична бъбречна недостатъчност и хемодиализа, диагностициран чрез МРТ и QuantiFERON-TB Gold тест. Пациентът е лекуван консервативно с добър ефект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Описаният от нас случай е в подкрепа на това, че тези тестове са доказателствени и при пациенти с компрометиран имунитет и в комбинация с МРТ са прецизен метод за диагноза на туберкулозния спондилит.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: туберкулозен спондилит, хронична бъбречна недостатъчност, IFN- γ анализ, магнитно резонансна томография, антитуберкулозно лечение.

УВОД

Извънбелодробната туберкулоза е по-често срещана при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и е все още диагностично и терапевтично предизвикателство за клиницистите (1, 5, 10, 11). Описваме случай на туберкулозен спондилит при пациент с бъбречна недостатъчност подложен на хемодиализа, при който диагнозата е потвърдена чрез използване на QuantiFERON-TB Gold тест. Пациентът е лекуван консервативно.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Мъж на 63 г. с инсулинозависим захарен диабет и бъбречна недостатъчност, от 8 г. на хемодиализа. Постъпващ в клиниката по повод на прогресиращи силни болки в гърба с опасващ към гърдите характер и давност от 4 месеца. Без анамнеза за белодробна туберкулоза и травма. Трайно афебрилен, без огнищна неврологична симптоматика. Периферна кръвна картина и диференциално броене са в норма. СВЕ – 40 mm/h. Алкална фосфатаза – 290 U/L, повишено серумно ниво на Beta-2-Microglobulin – 4.2 mg/L. Mantoux – 3 mm. От нативните рентгенограми се установяват данни за снижение на диска между 3 и 4 торакални прешлени, с неясност и ерозии в дискалните им повърхности. МРТ на торакален сегмент на гръбначния стълб показва данни за спондилодисцит на ниво Th3-Th4 (Фиг. 1). QuantiFERON-TB Gold тест е положителен. Приложена бе терапия с rifampin - 600 mg/24h., isoniazid - 200 mg/24h. и ethambutol 750 mg/24h. за три месеца, rifampin и isoniazid за три месеца и rifampin за три месеца. Болките отзвучаха през втория месец от лечението. МРТ на 9-тия месец от лечението установи пълна резорбция на превертебралната колекция, стеснение на интервертебралния диск, без пълното му облитериране и липса на активност на възпалителния процес (Фиг. 2).

ОБСЪЖДАНЕ

Пациентите с хронична бъбречна недостатъчност подложени на хемодиализа са пример за популация която се характеризира с кожна анергия към туберкулозните кожни тестове (11) и същевременно е с висок риск от развитие на активна туберкулоза (6, 10, 12). Рискът от развитие на туберкулоза при тези пациенти е 16 пъти по-висок от останалата популация поради потиснатия клетъчен имунитет (13). Туберкулозният спондилит е най-честата форма на извънбелодробната туберкулоза (1, 2). Диагностицирането му е трудно

и основно чрез биопсия. В диференциално диагностично отношение при тези пациенти трябва да се мисли за деструктивна спондилоартропатия (особено при установени повишени нива на Beta-2-Microglobulin в серума) и друг бактериален или микотичен спондилодисцит (7). Рентгенологичните находки при деструктивната спондилоартропатия не се различават от тези при спондилодисцита. Високо сигналните находки в телата на съседните на диска прешлени, на T2W и TIRM образи на МРТ, са доказателствени за спондилодисцит и изключват деструктивната спондилоартропатия при пациенти на хемодиализа (8).

Последните генерации на IFN- γ базираните тестове за бърза диагноза на туберкулозата като T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK) и QuantiFERON TB-Gold тест (Cellestis, Melbourne, Australia) показват обещаващи резултати в диагнозата на туберкулозата при имунокомпетентни пациенти. Това се дължи на високата им специфичност (10) и неповлияването им от BCG ваксинацията в сравнение с туберкулозните кожни тестове (3). IFN- γ базираните методи обаче също изискват запазена клетъчна имунна функция и би следвало да се предполага, че имунологичната анергия може да бъде и техен основен недостатък (6, 9, 10). Освен това повишената IFN- γ продукция, в отговор на специфични антигени на туберкулозния микобактери, не е сигурен критерий за разграничаване на латентната от активната туберкулозна инфекция (4). Публикуваните резултати за ефекта на тези тестове при имунокомпетиранни пациенти все още са ограничени. Описаният от нас случай е в подкрепа на това, че тези тестове могат да бъдат доказателствени и при имунокомпетиранни пациенти и в комбинация с МРТ са прецизен метод за диагноза на туберкулозния спондилит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костов, К., Петров, Ив. Равна клиничко-радиологична диагноза, консервативно лечение и прогноза на туберкулозния спондилит. Анализ на 22 случая. Българска неврология, 8, 2008, 2, 71-78.
2. Aggarwal, I. Tuberculosis – diagnosis and investigation. Hospital Pharmacist, 2006, 13, 73-78.
3. Arend, S.M., Thijsen, S.F., Leyten, E.M., et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175, 618-27.
4. Brock, I., Munk, M.E., Kok-Jensen, A., Andersen, P. Performance of whole blood IFN- γ test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Int J Tuberc Lung Dis, 5, 2001, 5, 462-7.
5. Chou, K.J., Fang, H.C., Bai KJ, et al. Tuberculosis in maintenance dialysis patients. Nephron, 2001, 88, 138-43.
6. Fang, H.C., Chou, K.J., Chen, C.L., et al. Tuberculin skin test and anergy in dialysis patients of a tuberculosis-endemic area. Nephron, 2002, 91, 682-687.
7. Khalifallah, M., Faure, A., Hamel, O., et al. Dialysis-associated spondyloarthropathy. Case report and literature review. Neurochirurgie, 51, 2005, 1, 165-72.
8. Niu, C.C., Chen, W.J., Chen, L.H., Shih, C.H. Destructive spondyloarthropathy mimicking spondylitis in long-term hemodialysis patients. Arch Orthop Trauma Surg, 10, 2000, 120, 594-7.
9. Pai, M., Lewinsohn, D.M. Interferon gamma assays for tuberculosis. Is anergy the Achilles' heel? Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172, 519-521.
10. Passalent, L., Khan, K., Richardson, R., et al. Detecting Latent Tuberculosis Infection in Hemodialysis Patients: A Head-to-Head Comparison of the T-SPOT.TB Test, Tuberculin Skin Test, and an Expert Physician Panel. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2, 68-73.
11. Podaval, R.D., Hammes, M.D. Tuberculosis screening in dialysis patients: Is the tuberculin test effective? Clin Nephrol, 2003, 59, 436-440.
12. Shankar, M.S., Aravindan, A.N., Sohal, P.M., et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: Tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20, 2720-2724.
13. Wauters, A., Peetermans, W.E., Van den Brande, P., et al. The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. J. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19, 433-438.

Адрес за кореспонденция:

Д-р К. Костов, дм

Неврологична клиника

Медицински институт – МВР

бул. "Скобелев" 79

София 1606

Тел. +359 2 9821576

Fax: +359 2 9531235

e-mail: drkostov@abv.bg

Address for correspondence:

K. Kostov, MD, PhD

Clinic of neurology

Medical Institute of Ministry of Interior

79 "Scodelev" blvd

Sofia 1606, Bulgaria

Phone: +359 2 9821576

Fax: +359 2 9531235

e-mail: drkostov@abv.bg