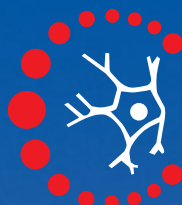


# Българска Неврология

# Bulgarian Neurology

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

ТОМ 10 / БРОЙ 1  
МАЙ, 2010



VOLUME 10 / NUMBER 1  
MAY, 2010

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ БОЛЕСТТА НА БЕХЧЕТ –  
НЕВРО-БЕХЧЕТ СИНДРОМ

*E. Василева, М. Кисурски, П. Стаменова* .....1

ВРОДЕНИ МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ- ГЕНЕТИКА,  
КЛИНИЧНИ ИЗЯВИ И ЗАСЯГАНЕ  
НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

*T. Чамова, В. Гергелчева, И. Търнев* .....5

ТАЗОВОРЕЗЕРВУАРНИ И СЕКСУАЛНИ  
НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

*I. Velcheva* .....11

ПРЕГАБАЛИН В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАРЦИАЛНИ  
ЕПИЛЕПСИИ

*F. Aleksiev, A. Aleksiev* .....15

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ  
И МАТЕМАТИЧНО МОДЕЛИРАНЕ  
НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

*A. Alexandrov, M. Daskalov, P. Daskalova* .....17

### ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ВЗАИМОВРЪЗКА НА ИНТИМА-МЕДИЯ КОМПЛЕКСА НА  
КАРОТИДНАТА АРТЕРИЯ  
И ГЛЕЗЕН-РЪКА ИНДЕКСА

ПРИ АСИМПТОМНА ТЕЖКА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ  
*A. Vladimirova-Kitova, D. Hristova,*  
*U. Petrova, F. Nikolov* .....22

СТЕРЕОТАКТИЧНА ПАЛИДОТОМИЯ С  
НЕВРОНАВИГАЦИЯ ПРИ ДВИГАТЕЛНИ РАЗСТРОЙСТВА –  
ТЕХНИЧЕСКА ВЪЗМОЖНОСТ  
И КЛИНИЧНА ПРИЛОЖИМОСТ

*A. Bussarsky, E. Naydenov, D. Ferdinandov,*  
*M. Marinov, V. Bussarsky* .....26

## CONTENTS

### REVIEWS

NEUROLOGICAL MANIFESTATION  
IN BEHCHE'T'S DISEASE

*E. Vassileva* .....1

CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHIES – GENETICS,  
CLINICAL SYMPTOMS AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM  
INVOLVEMENT

*T. Chamova, V. Gergelcheva, I. Tarnev* .....5

BLADDER, BOWEL AND SEXUAL  
DYSFUNCTIONS IN NEUROLOGICAL DISEASES

*I. Velcheva* .....11

PREGABALIN IN TREATMENT OF PARTIAL  
EPILEPSIES

*F. Aleksiev, A. Aleksiev* .....15

EXPERIMENTAL INVESTIGATION  
AND MATHEMATICAL MODELLING  
OF MULTIPLE SCLEROSIS

*A. Alexandrov, M. Daskalov, P. Daskalova* .....17

### ORIGINAL PAPERS

INTERRELATION BETWEEN INTIMA-MEDIA  
THICKNESS OF COMMON CAROTID  
ARTERY AND ANKLE-BRACHIAL INDEX IN ASYMPTOMATIC SEVERE HYPERCHOLESTEROLEMIA

*L. Vladimirova-Kitova, D. Hristova,*  
*U. Petrova, F. Nikolov* .....22

STEREOTACTIC PALLIDOTOMY WITH  
NEURONAVIGATION FOR MOVEMENT  
DISORDERS – TECHNICAL FEASIBILITY  
AND CLINICAL APPLICATION

*A. Bussarsky, E. Naydenov, D. Ferdinandov,*  
*M. Marinov, V. Bussarsky* .....26

# Българска Неврология Bulgarian Neurology

Сдружение „Българско сдружество 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
Шотекон 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
Grigorova 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 Регколлегията.

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

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

- 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 месторабота, адрес за кореспонденция с телефон, факс и e-mail.

- Кратки научни съобщения до 3 страници

- Обзорни статии до 10 страници

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

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

- Статии трябва да бъдат представени на CD/USB, записани 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-го/. Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

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

- Публикации от сборник : Автор /и/. Заглавие: - В: Заглавие на сборника. Издател /и/. Местопубликуване, година на издаване, страница / от-го/. Пример : Binnie, C., Jeavons, 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:

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ БОЛЕСТТА НА  
БЕХЧЕТ – НЕВРО-БЕХЧЕТ СИНДРОМ  
*Е. Василева, М. Клисурски, П. Стаменова* .....1

ВРОДЕНИ МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ- ГЕНЕТИКА,  
КЛИНИЧНИ ИЗЯВИ И ЗАСЯГАНЕ  
НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА  
*Т. Чамова, В. Гергелчева, И. Търнев* .....5

ТАЗОВОРЕЗЕРВУАРНИ И СЕКСУАЛНИ  
НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИТЕ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ  
*И. Велчева* .....11

ПРЕГАБАЛИН В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАРЦИАЛНИ  
ЕПИЛЕПСИИ  
*Ф. Алексиев, А. Алексиев* .....15

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ  
И МАТЕМАТИЧНО МОДЕЛИРАНЕ  
НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА  
*А. Александров, М. Даскалов, П. Даскалова* .....17

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ВЗАИМОВРЪЗКА НА ИНТИМА-МЕДИЯ  
КОМПЛЕКСА НА КАРОТИДНАТА АРТЕРИЯ  
И ГЛЕЗЕН-РЪКА ИНДЕКСА  
ПРИ АСИМПТОМНА ТЕЖКА  
ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ  
*А. Владимирова-Китова, Д. Христова,  
Ю. Петрова, Ф. Николов* .....22

СТЕРЕОТАКТИЧНА ПАЛИДОТОМИЯ С  
НЕВРОНАВИГАЦИЯ ПРИ ДВИГАТЕЛНИ  
РАЗСТРОЙСТВА – ТЕХНИЧЕСКА ВЪЗМОЖНОСТ  
И КЛИНИЧНА ПРИЛОЖИМОСТ  
*А. Бусарски, Е. Найденев, Д. Фердинандов,  
М. Маринов, В. Бусарски* .....26

ПРЕДЛОЖЕНИЕ НА НОВИ  
ЕЛЕКТРОДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ  
ЗА РАННА ДИАГНОЗА (ПЪРВИТЕ ДВЕ  
СЕДМИЦИ) НА ПАЦИЕНТИ  
СЪС СИНДРОМ НА GUILLAIN-BARRE  
*Д. Атанасова, Н. Мурадян, Б. Ишпекова,  
М. Миланова, И. Миланов* .....31

ОПИСАНИЕ НА КЛИЧЕН СЛУЧАЙ

ВРОДЕНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ  
С МЕРОЗИНОВ ДЕФИЦИТ ПРИ ПЪРВИЯ  
ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН  
СЛУЧАЙ В БЪЛГАРИЯ  
*Т. Чамова, В. Гергелчева, И. Търнев* .....36

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ДИХАТЕЛНО СЪННО  
НАРУШЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТ С МУСКУЛНА  
ДИСТРОФИЯ НА ДЮШЕН  
*Е. Ваврек, М. Миланова, Ф. Алексиев,  
В. Гергелчева, Т. Чамова, И. Търнев* .....40

СЪОБЩЕНИЕ

АКАДЕМИЯ ПО БОЛКА, ОРГАНИЗИРАН  
ОТ „БЪЛГАСКА АСОЦИАЦИЯ  
ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА“ .....43

CONTENTS

REVIEWS

NEUROLOGICAL MANIFESTATION  
IN BEHCHET'S DISEASE  
*E. Vassileva* .....1

CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHIES – GENET-  
ICS, CLINICAL SYMPTOMS AND CENTRAL NERVOUS  
SYSTEM INVOLVEMENT  
*T. Chamova, V. Gergelcheva, I. Tarnev* .....5

BLADDER, BOWEL AND SEXUAL  
DYSFUNCTIONS IN NEUROLOGICAL  
DISEASES  
*I. Velcheva* .....11

PREGABALIN IN TREATMENT OF PARTIAL  
EPILEPSIES  
*F. Aleksiev, A. Aleksiev* .....15

EXPERIMENTAL INVESTIGATION  
AND MATHEMATICAL MODELLING  
OF MULTIPLE SCLEROSIS  
*A. Alexandrov, M. Daskalov, P. Daskalova* .....17

ORIGINAL PAPERS

INTERRELATION BETWEEN INTIMA-MEDIA  
THICKNESS OF COMMON CAROTID  
ARTERY AND ANKLE-BRACHIAL  
INDEX IN ASYMPTOMATIC SEVERE  
HYPERCHOLESTEROLEMIA  
*L. Vladimirova-Kitova, D. Hristova,  
U. Petrova, F. Nikolov* .....22

STEREOTACTIC PALLIDOTOMY WITH  
NEURONAVIGATION FOR MOVEMENT  
DISORDERS – TECHNICAL FEASIBILITY  
AND CLINICAL APPLICATION  
*A. Bussarsky, E. Naydenov, D. Ferdinandov,  
M. Marinov, V. Bussarsky* .....26

PROPOSED NEW ELECTRODIAGNOSTIC  
CRITERIA FOR EARLY DIAGNOSIS  
(FIRST TWO WEEKS)  
OF GUILLAIN-BARRE  
SYNDROME  
*D. Atanasova, N. Muradyan, B. Ishpekova,  
M. Milanova, I. Milanov* .....31

CASE REPORT

CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY  
WITH MEROSIN DEFICIT  
IN THE FIRST GENETICALLY VERIFIED  
CASE IN BULGARIA  
*T. Chamova, V. Gergelcheva, I. Tarnev* .....36

A CASE REPORT OF A SLEEP DISORDERED  
BREATHING IN A PATIENT SUFFERING  
DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY  
*E. Vavrek, M. Milanova, F. Alexiev,  
V. Gergelcheva, T. Chamova, I. Tarnev* .....40

INFORMATION

ACADEMY OF PAIN .....43

## Обзор НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ БОЛЕСТТА НА БЕХЧЕТ – НЕВРО-БЕХЧЕТ СИНДРОМ

Е. Василева, М. Клисурски, П. Стаменова

Клиника по неврология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУА”,  
Медицински университет - София

### SUMMARY

#### NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN BEHCHE'T'S DISEASE

*E. Vassileva, M. Klissurski, P. Stamenova*

*Clinic of neurology, University Hospital  
“Queen Joanna- ISUL”  
Medical University – Sofia*

Behcet's disease (BD) is a chronic idiopathic vascular-inflammatory multisystem disorder of unknown etiology and recurrent course. The diagnosis is made by clinical criteria, however specific or pathognomonic laboratory findings and tests are missing. Histopathology of BD is characterized by vasculitis and inflammation with perivascular infiltrations of T and B-lymphocytes. Eosinophil inclusions, multifocal necrosis, glial-cell proliferation was rarely found. Venous involvement is predominant. BD has many systematic manifestations despite the classic constellation of oral-genital ulcerations and uveitis. CNS involvement is chronic and progressive in about 5-30% of the cases. There are two main CNS manifestations of BD. Parenchymatous form – which includes brain stem, hemispheric, spinal cord lesions and symptoms of meningoencephalitis, and a second form of non-parenchyma involvement, which includes thromboses of the cerebral veins and sinuses, and obstructions or aneurysms of the cerebral arteries. Neurological clinical presentations in the beginning of the disease showed remissions and relapses, followed by a secondary progressive course. Neurological manifestations of BD are relatively rare compared to the other skin and systematic syndromes, however pathology of the nervous system was connected to poorer prognosis. CNS involvement in the course of BD is a cause of moderate to severe disability after ten years in approximately 50% of the patients.

**KEY WORDS:** Behcet's disease, Neuro-Behcet syndrome.

### РЕЗЮМЕ

Болезтта на Бехчет (ББ) е хронично идиопатично съдововъзпалително мултисистемно заболяване с пристъпен характер и неясна етиология. Диагнозата на заболяването се поставя по клинични критерии, като липсват специфични лабораторни тестове. Хистопатологичната находка включва васкулит на артерии и вени, с периваскуларна инфилтрация от Т-лимфоцити, В-лимфоцити и неутрофили. Рядко има еозинофили, мултифокални некрози, глиална пролиферация, но венозното засягане по-често преваляра. Освен класическата комбинация от орално-генитални улцерации и увеит, заболяването има и много други системни прояви. Централната нервна система се засяга хронично и прогресивно в 5-30% от случаите с ББ. Засягането на ЦНС се характеризира с два главни типа. Паренхимно засягане на ЦНС, което включва стволова, хемисферна, гръбначномозъчна или менингоенцефалитна симптоматика и непаренхимна увреда, която включва тромбози на мозъчни венозни синуси,

артериални обструкции или аневризми. Неврологичните прояви в началото на заболяването претърпяват ремисии и екзацербации, като след това най-често се развива вторично прогресиращ ход. Въпреки че неврологичната симптоматика е рядко срещана, в сравнение с другите кожни и системни прояви на ББ, нейното значение се определя от тежката инвалидизация, която е свързана с по-лоша прогноза за пациентите. Въвличането на ЦНС в хода на болестта е причина за умерена до тежка инвалидизация след десетгодишен период от време при около 50% от болните.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Болест на Бехчет, невро-Бехчет синдром.

Болезтта на Бехчет (ББ) е описана за първи път през 1937 г. от турския дерматолог Hulusi Behcet като отделно заболяване протичащо с комбинацията оро-генитални улцерации и увеит (5). Това е хронично идиопатично съдововъзпалително мултисистемно заболяване с пристъпен характер и неясна етиология. Заболяването се среща най-много в Средиземноморския регион (Турция, Италия, Египет, Гърция, Мароко, Алжир, Тунис), далечния изток (Япония, Корея), средния изток (Иран, Ирак, Израел, Саудитка Арабия, Кувейт, Сирия) и др., като неговата средна честотата е 1 на 10 000 души. Разпространението на заболяването следва историческия „път на коприната”(6). В Америка, честотата на заболяването е значително по-малка - 5 на 100 000 души.

ББ е заболяване на младите хора. То може да започне във всяка възраст, но най-често в третото десетилетие. Описани са случаи на заболяването в детска възраст, включително с първа проява - неврологична симптоматика (7). Мъжете боледуват по-често (8). При тях заболяването протича по-тежко и прогнозата е по-лоша (9).

Етиологията на ББ е неизвестна. Хистопатологичната находка включва васкулит на артерии и вени, с периваскуларна инфилтрация от Т-лимфоцити, В-лимфоцити и неутрофили, рядко еозинофили (10), мултифокални некрози, глиална пролиферация, със значително преваляване на венозното засягане. Според една хипотеза за болестта, съществува генетична предиспозиция с възможен тригер от външен фактор, например инфекциозен агент (10). Не се касае за автоимунно заболяване. Лезиите, които се визуализират чрез ядреномагнитен резонанс и в остра фаза на заболяването претърпяват динамично развитие, което доказва, че те представляват или инфарктни зони или възпалителен едем. Най-честата предилекция на патологични находки е в мозъчния ствол и базалните ганглии, но може да се засенат и други области. Едно от възможните обяснения за предилекцията на заболяването може да бъде фактът, че за разлика от голямомозъчните хемисфери, в ствола има малко интрапаренхимни радиални и лонгитудинални венозни анастомози.

Диагнозата на заболяването е основно клинична. Диагностичните критерии според класификацията на Международната група за изучаване ББ (11) включват: рецидивираща орална афтоза в съчетание с два от следните симптоми: рецидивиращи генитални улцерации, кожни лезии, очни лезии и позитивен изоморфен кожен (папергичен) тест (Таблица 1), при липса на друго обяснение за симптоматиката.

Таблица 1. Диагностични критерии за болестта на Бехчет според международната група за изучаване болестта на Бехчет (11)

Симптоми	Дефиниция
Рецидивиращи орални улцерации	Афти или херпетиформени язви, наблюдавани от лекар или описани от пациента, с поне трикратна честота в рамките на 12 месеца.
Рецидивиращи генитални улцерации	Афтозни улцерации или белези след тях, наблюдавани от лекар или описани от пациента.
Очни лезии	Преден или заден увеит, наличие на клетки в стъкловидното тяло, или ретинален васкулит
Кожни лезии	Еритема нодозум, псевдофоликулит, папулопустулни лезии, акнеподобни лезии, които не са свързани с кортикостероидно лечение или с пубертета.
Положителен изоморфен тест	Положителен тест, отчетен на 24-48 час

Оралните улцерации обикновено са първа проява на заболяването. Това са болезнени овални, плитки или дълбоки афти с некротично белезникаво дъно и червено хало, с големина от 1 до 20 mm. Най-често се наблюдават по устните, букалната лигавица, езика, гингивите, небцето, тонзилите, увулата и фаринкса (12, 13). Те са единични или множествени и изчезват за няколко дни. Гениталните улцерации са по-големи, по-дълбоки, по-болезнени и продължителни в сравнение с оралните. Обикновено формират цикатрикс.

Кожните прояви представляват най-често лезии, неподобяващи еритема нодозум или акне, псевдофоликулити и фоликулити, повърхностни тромбофлебити, кожни васкулити и папулопустули (12, 13).

Очните прояви на заболяването включват рецидивиращ преден увеит с формиране на хипопион или заден увеит. Ретината се засяга, като при честите рецидиви могат да се стигне до слепота (14).

Заболяването има и много други системни прояви. Такива са например недеформирани, неерозивни моно или полиартрити, обхващащи коленни, глезенни, гръбначни, лакетни или други стави (15). Описват се и разнообразни венозни прояви - повърхностни тромбофлебити, дълбоки венозни тромбози, синдром на вена кава супериор, синдром на Budd-Chiari, както и симптоматика от различни артериални басейни - оклузии или аневризми на белодробни, ренални, подклучични, феморални или каротидни артерии (16). Значително по-рядко се наблюдава белодробна симптоматика, която е под формата на рецидивираща кашлица, болка в гръдния кош, диспнея, хемоптоие, сърдечни прояви (перикардит, миокардит, ендокардит, коронарни артериити), гастроинтестинални прояви (дисфагия, болка в епигастриума, абдоминални колики, кървави диарични изхождания) (17-19).

Въпреки че неврологичната симптоматика е значително по-рядка в сравнение с другите прояви, нейното значение се определя от тежката инвалидизация, която се свързва с по-лоша прогноза при пациентите.

НЕВРО-БЕХЧЕТ СИНДРОМ

Терминът невро-Бехчет синдром е предложен от Savara и D’Eтто през 1954 г. (20). ЦНС се засяга хронично и прогресивно в 5-30% от случаите с ББ (21). Невро-Бехчет синдром се среща сигнификантно по-често при пациенти от мъжки пол (22-24).

Неврологичните прояви се появяват обикновено между първата и десетата година след началото на заболяването. В 3% от случаите могат да бъдат негова първа проява и тогава поставянето на диагнозата е предизвикателство.

Засягането на ЦНС може да се раздели на два главни типа: (5) паренхимно засягане на ЦНС, което включва: створова, хемисферна, гръбначномозъчна или менингеоцефалитна симптоматика и (6) непаренхимна увреда, която включва: тромбози на мозъчни венозни синуси, артериални обструкции или аневризми.

Паренхимната форма на невро-Бехчет синдрома се дължи на засягане на малките артерии, в резултат на което се развиват мултифокални лезии. Хистологичната находка включва периваскуларни маншони от лимфоцити и неутрофили, рядко еозинофили, демиелинизация с васкулити, мултифокални некрози и глиална пролиферация. Най-често се засягат мозъчния ствол и базалните ганглии.

Втората форма се дължи на въвлечне в патологичния процес на големите съдове (предимно венозни синуси). Установено е, че при болните с тромбози на мозъчни венозни синуси се открива по-често патология на венозното кръвообращение и на крайниците. Двете форми на заболяването могат да се наблюдават при един и същи пациент в малко случаи. Много автори допускат различна патогенеза на двете форми на невро-Бехчет синдрома (25).

Неврологичните прояви претърпяват ремисии и екзацербации в началото на заболяването, като след това най-често се развива вторично прогресиращ ход. Пристъпите продължават от няколко дни до няколко седмици. В значително по-рядки случаи се наблюдава първично прогресиращо протичане. Въвлечането на ЦНС в хода на болестта е причина за умерена до тежка инвалидизация след десетгодишен период от време при около 50% от болните.

Главоболието е един от характерните симптоми на заболяването. Среща се по-често при болните жени. Касае се обикновено за пристъпно мигреноподобно главоболие, най-често двустранно, предимно челно, умерено силно. Тази негова характеристика дава основание на някои автори да съобщават по-голяма честота на мигрената сред пациентите с ББ (22, 26, 27). Главоболието при ББ се различава от мигренозното. Неговото начало винаги следва системните прояви на заболяването, като е особено характерно за периодите на екзацербация (23). Обикновено пациентите съобщават за новопоявило се силно главоболие. Siva et al. съобщават, че това е най-често срещаният първоначален симптом на заболяването - в 61,6% от случаите, следвано от пирамидна симптоматика - в 53,7 % от случаите, створови и малкомозъчни прояви - в 49% и когнитивна симптоматика - в 16%. Появата на главоболие при пациентите с болестта на Бехчет все още не означава въвлечане на ЦНС.

НЕПАРЕНХИМНА ФОРМА НА НЕВРО-БЕХЧЕТ

Тромбози на мозъчните венозни синуси се срещат при 10-20% от болните с невро-Бехчет. Това е сравнително ранна неврологична проява. Въпреки, че може да тромбозира всеки синус, най-често се засяга горният сагитален

синус, следван от трансверзалния синус. Венозните тромбози се развиват относително бавно, поради което тяхната най-честа симптоматика е главоболие, интракраниална хипертензия с оток на папилите, пареза на шестти черепномозъчен нерв. В литературата се съобщава за тромбозирание на мозъчни вени с остро начало, гърчова симптоматика и огнищен неврологичен дефицит (28), както и такива протекли само с картината на идиопатична интракраниална хипертензия. Понякога венозните тромбози имат рецидивиращ характер (28). По-рядко може да се наблюдава въвличане и на мозъчни вени с развитие на хеморагичен венозен инфаркт. Наблюдават се обаче и случаи на мозъчен инфаркт без придружаваща венозна тромбоза (29). Наличието на системни прояви и афтози е от ключово значение за поставяне на диагнозата в тези случаи. Счита се, че този вариант на протичане на заболяването е с по-добра прогноза в сравнение с паренхимната форма.

В редки случаи се засягат големите мозъчни артерии (общата сънна артерия, върешната сънна артерия, средната, предната мозъчни артерии, предната комуникационна или вертебралната артерия). В резултат на това може да се развие тромбоза на вътрешната сънна артерия, тромбоза или дисекция на вертебралната артерия, интракраниални артериални промени, стенози и аневризми на мозъчни артерии. Тези промени могат да доведат до субарахноидни и интракраниални кръвоизливи. Подобна патология може да бъде причина за мозъчни инфаркти, както в детска, така и при възрастни до 55 год.) (29, 30).

#### ПАРЕНХИМНА ФОРМА НА НЕВРО-БЕХЧЕТ

Тя е по-честата проява на заболяването (22-24, 26, 27). Така например в серия от 200 описани пациента, паренхимна форма е диагностицирана при 80% от тях (31).

Наблюдава се хемисферална или стволова симптоматика, която се дължи на огнищни или мултифокални лезии на мозъчния паренхим. Когато е налице хемисферална предилекция се откриват лезии в областта на кората, подкоровото бяло вещество, базалните ганглии, капсула интерна, хипоталамуса и таламуса. Неврологичната симптоматика е разнообразна и включва централни хемипарези, хемипарестезии, говорни, зрителни нарушения, припадъци, хиперкинези (32-40). Част от пациентите с ББ имат поведенчески нарушения и психична симптоматика, изразяващи се в еуфория или безразличие към заболяването, психомоторна възбуда, емоционална лабилност, общесивно-компулсивни прояви и др. Голяма част от болните имат паметови нарушения. В терминалната фаза 30% от засегнатите пациенти развиват деменция.

През 1998 г. Богданова, Миланов и Георгиев описват рядък случай на заболяването, протекъл с Паркинсонов синдром (41). Четири по-стари описания на клинични случаи със засягане на нервната система при ББ в българската литература досега са направени от Настев и сътр. (1970), Узунов и сътр. (1970), и Йорданов и сътр. (1979) и Йорданов, Ключуков, Даскалов (1983) (1-4). В литературата съществуват многобройни описания на случаи с асептичен менингит при ББ (42), но въпреки това Siva et al. считат, че асептичен менингит е изключително рядко срещана проява при това заболяване (43).

Описвани са и различни групи редки прояви на заболяването като например протичане, което наподобява остър дисеминиран енцефаломиелит (44, 45) или малигнен мозъчен оток (46).

Стволовата симптоматика показва голямо разнообразие от сетивни, двигателни прояви, засягане на черепномозъчни нерви, дизартрия, интрануклеарна офталмоплегия, малкомозъчна симптоматика, загуба на слуха, псевдобулбарна парализа, вестибуларни нарушения (47-50). В редки случаи са описвани исхемични оптични невропатии, както и неврит на зрителния нерв (51, 52). В литературата съществуват единични съобщения на случаи с рецидивиращи парализи на лицевия нерв, изолирани парализи на нервус хипоглосус, миоклонус на мекото небце и др. (53-55).

В 10 до 30% от случаите се развива спинална симптоматика, предимно от торакалния сегмент на гръбначния мозък (56), но са описани и редки случаи на изолирано въвличане и на други сегменти (57).

Симптоматиката от страна на периферната нервна система е изключително рядка. Тя включва множествен мононеврит, полиневропатии на долни крайници, полирадикулоневрити (58-61). В много редки случаи са описвани миозит или миалгия (62, 63). Електромиографското изследване може да покаже елементи на демиелинизация, хронична денервация или миогенни увреди.

Ликворната находка е различна и зависи от тоза за каква форма се касае. При паренхимната форма, в острия фаза се установява плеоцитоза (неутрофили и/или лимфоцити), хиперпротеиноракия при нормална глокозна концентрация (21). Нормална ликворна находка се установява в междупристъпния период. В случаите с дурални тромбози може да се установи само повишено ликворно налягане. В литературата има описани случаи на олигоклоналност в ликвора (64). Олигоклонални IgA и IgM ивици се откриват в активната фаза на заболяването.

Магнитно-резонансното томографско изследване е най-важната диагностична невроизобразяваща методика, като видът на лезиите е характерен (66-70). В острия стадий се установяват изоинтензни или хипоинтензни лезии в T1 и хиперинтензни в T2 лезии. Те се дължат най-вероятно на венозни тромбози с реверзибилен едем. Лезиите са единични или множествени, със средни размери 4 – 10 mm, но могат да се визуализират лезии пог 4 mm, както и големи – над 10 mm. Разположени са главно в базалните ядра, ствола, мезодуенецефалната зона, церебеларните педункули, понс, медула, капсула интерна, бялото вещество на мозъчните хемисфери, зрителния нерв. Тяжна предилекция е в ствола и базалните ганглии. Хемисферните лезии са разположени предимно субкортикално (67), но съществуват съобщения и за перивентрикулярно разположение (68, 69). Понякога имат хеморагичен характер. Лезиите изчезват или силно намаляват размерите си в ремисия, като не се усилват след контрастна апликация. Хроничните лезии имат същата характеристика, но могат да са придружени и от атрофия на паренхимата.

В серума на пациентите с ББ по време на пристъп може да се установят повишени стойности на С-реактивния протеин, увеличаване на С3 и С4 фракциите на комплемента, на имуноглобулините (IgA, IgM, IgG) или да се открият имунни комплекси (9).

Диференциалната диагноза винаги включва широк спектър от неврологични заболявания, като на първо място винаги трябва да се отидиференцира от множествена склероза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Йорданов Б, Ключуков Д, Даскалов М. Болест на Бехчет (с описание на един случай без типичен увешт). Неврол., психиат., неврохир., XXII (3), 1983:211-213.

2. Насев Г. и съпр. Един случай с болестта на Бехчет верифициран патологоанатомично. Неврол., психиат., неврохир., 2, 1970:111-119.
3. Узунов Г. и съпр. Върху промените в нервната система при болестта на Бехчет (анатомо-клинично описание на един случай). Неврол., психиат., неврохир., 2, 1970:99-111.
4. Йорданов Б. и съпр. Един случай с болестта на Бехчет със стволот некромтичен енцефалит и сегментоярен двутластен менингит без очни промени. Неврол., психиат., неврохир., 1, 1979:50-54.
5. Behcet H. Uber rezidivierende aphthose durch ein virus verursachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien. Dermatol Wochenschr 105, 1937:1152-1157.
6. James D. Silk road disease. Postgrad Med J 62, 1986:151-153. Kone-Paut I, Chabrol B, Riss J et al. Neurologic onset of Behcet's disease: A Diagnostic enigma in childhood. Journal of Child Neurology 12, 1997:237-241
7. Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, et al. Behcet's disease: analysis of 3443 cases. J Rheumatol 1, 1997:2-5.
8. Yazici H, Y. Turzun, H. Parali et al. Infuance of age of onset and patients sex on the prevalence and severity of manifestations of Behc?et's syndrome. Ann Rheum Dis 43, 1984:783-789.
9. Haghghi A, Aharifzad H, Matin S et al. The pathological Presentations of Neuro-Behcet Disease: A case Report and review of the literature. The Neurologist 13, 2007:209-214.
10. International Study Group for Behcet's disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 335, 1990:1078-1080.
11. Yazici H. Behcet's syndrome: where do we stand? Am J Med 112, 2002:75-76.
12. Kaklamani V, Vaiopoulos G, Kaklamani P. Behcet's disease. Semin Arthritis Rheum 27, 1998:197-217.
13. Hazleman B. Rheumatic disorders of the eye and the various structures involved. Br J Rheumatol 35, 1996:258-268.
14. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. Ann Rheum Dis 42, 1983:505-515.
15. Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behcet's disease: a study in 25 patients. J Rheumatol 22, 1995:2103-2113.
16. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurisms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. Br J Rheum 33, 1994:48-51.
17. Morelli S. Cardiac involvement in Behcet's disease. Cardiology 88, 1997:513-517.
18. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. J Clin Gastroentrol 30, 2000:144-154.
19. Cavara V, D'Ermo F. A case of Behcet's syndrome. In: The Concilium Ophthalmologicum XVII, 3, Toronto: University of Toronto Press, 1954:1489-1505.
20. Haghghi A, Pourmand R, Nikseresh A. Neuro-Behcet's disease. A review. The Neurologist 11, 2005:80-89.
21. Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al. Neurological complications in Behcet's syndrome. Brain 122, 1999:2138-2194.
22. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, for the Neuro-Behcet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. Brain 122, 1999:2171-281.
23. Al-Fahad S, Al-Araji A. Neuro-Behcet's disease in Iraq: a study of 40 patients. J Neurol Sci 170, 1999:105-111. Siva A, Altintas A, Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. Current Opinion in Neurology 17, 2004:347-357. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74, 2003:608-613. Al-Kawi M. Neuro-Behcet disease: a review. J Trop Geogr Neurol 2, 1992:49-56. Wechsler B, Vidailhet M, Piette J. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease. Clinical study and long-term follow-up of 25 cases. Neurology 42, 1992:614. Atkinson et al. Cerebral Infarct in Pediatric Neuro-Behcet's Disease. J Child Neurol 23, 2008:1331-1335.
24. Sulaiman R, Kahn R, Rudwan M. Neurological presentation of neuro-Behcet's syndrome: clinical categories. Europ Neurol 30, 1990:249-253.
25. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence e and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74, 2003:608-613.
26. Park-Matsumoto Y, Ogawa K, Tazawa T, et al. Mutism developing after bilateral thalamo-capsular lesions by neuro-Behcet disease. Acta Neurol Scand 91, 1995:297-301.
27. Litvan I, Roig C, Rovira A, et al. Behcet's syndrome masquerading as tumor. Neuroradiology 29, 1987:103.
28. Jin-No M, Fujii T, Jin-No Y, et al. Central diabetes insipidus with Behcet's disease. Intern Med 38, 1999:995-999.
29. Mead S, Kidd D, Gordon-Plant CG. Behcet's syndrome may present with partial seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68, 2000:392-393.
30. Aykutulu E, Baykan B, Serdaroglu P, et al. Epileptic seizures in Behcet's disease. Epilepsia 43, 2002:832-835.
31. Borson S. Behcet's disease as psychiatric disorder: a case report. Am J Psychiatry 139, 1982:1348-1349.
32. Yamamori C, Ishino H, Inagaki T, et al. Neuro-Behcet disease with demyelination and gliosis of the frontal white matter. Clin Neuropathol 13, 1994:208-215.
33. Bussone G, La Manita L, Boiardi A, et al. Chorea in Behcet's syndrome. J Neurol 227, 1982:89-92.
34. Guak T, Kim Y, Park S, et al. Paroxysmal focal dystonia in neuro-Behcet by a small ipsilateral thalamic lesion. Eur Neurol 47, 2002:183-184.
35. Bogdanova D, Milanov I, Georgiev D. Parkinsonian syndrome as a neurological manifestation of Behcet's disease. Can J Neurol Sci 25, 1998:82-85.
36. Devlin T, Gray L, Allen N et al. Neuro-Behcet's diseases: Facrors hampering proper diagnosis. Neurology 45, 1995:1754-1757.
37. Siva A, Fresco I. Behcet's disease. Curr Treat Options Neurol, 2, 2000, 435-448.
38. Borhani H, Nahid A. Acute disseminated encephalomyelitis-like manifestations in a patient with neuro-Behcet disease. Neurologist 15, 2009:282-284.
39. Lonser R, Buggage R, Weil R. Malignant cerebellar swelling in Behcet disease. Journal of Neurosurgery 103, 2005: 3.
40. Russell R, Ronald R, Robert J. Malignant cerebellar swelling in Behcet disease. Journal of Neurosurgery 103, 2005: 3.
41. Guak T, Kim Y, Park S, et al. Paroxysmal focal dystonia in neuro-Behcet by a small ipsilateral thalamic lesion. Eur Neurol 47, 2002:183-184.
42. Willeit J, Schmutzhard E, Aichner F, et al. CT and MR imaging in neuro-Behcet's disease. J Comput Assist Tomogr 10, 1986:313-315.
43. Emura A, Takeuchi A, Hashimoto T, et al. A case of Behcet's disease with Weber's syndrome. J Rheumatol 13, 1986:459-461.
44. Kermod A, Plant G, MacManus D, et al. Behcet's disease with slowly enlarging midbrain mass on MRI: resolution following steroid therapy. Neurology 39, 1989:1251-1252.
45. Kansu T, Kirkali P, Kansu E, et al. Optic neuropathy in Behcet's disease. J Clin Neuroophthalmol 9, 1989:277-280.
46. Mitra S, Koul RL. Pediatric neuro-Behc?et's disease presenting with optic nerve head swelling. Br J Ophthalmol 83, 1999: 1096.
47. Shuttleworth E, Voto S, Sahar D. Palatal myoclonus in Behcet's disease. Arch Intern Med 145, 1985:949-950.
48. Ko K, Kwan M, Chan T, et al. Isolated hypoglossal nerve palsy in Behcet's disease. Ann Acad Med Singapore 26, 1997:848-849.
49. Aggarwal J. Behcet's disease with recurrent facial paralysis. Br J Ophthal 57, 1973:704-705.
50. Lafitte C, Servan J, Bleibel J, et al. Meningomyelitis revelatrice d'une maladie de Behcet. Rev Neurol 152, 1996:205-207.
51. Cakirer S. Isolated Spinal Neurobehcet Disease Mr Imaging Findings: A case report. Acta Radiologica 44, 2003:558-560.
52. Namer I, Karabudak R, Zileli T, et al. Peripheral nervous system involvement in Behcet's disease. Eur Neurol 26, 1987:235-240.
53. Walker L, Swallow M, Mirakhor M. Behcet's disease presenting with mononeuritis multiplex. Ulster Med J 59, 1990: 206-210.
54. Wakayama Y, Takayanagi T, Iida M, et al. A nerve biopsy study in two cases of neuro-Behcet's syndrome. Clin Neurol (Tokyo) 14, 1975:519-525.
55. Aksoyek S, Aytemir K, Ozer N, et al. Assessment of autonomic nervous system function in patients with Behcet's disease by spectral analysis of heart rate variability. J Auton Nerv Syst 77, 1999:190-194.
56. Yazici H, Tuzuner N, Tuzun Y, et al. Localized myositis in Behcet's disease. Arthritis Rheum 24, 1981:636-637.
57. Worthmann F, Bruns J, Turker T, et al. Muscular involvement in Behcet's disease: case report and review of the literature. Neuromusc Disord 6, 1996:247-253. Sharief E, Hentges R, Thomas E. Significance of CSF immunoglobulins in monitoring neurologic disease activity in Behcet's disease. Neurology 41, 1991: 1398-401.
58. Kidd D, Steuer A, Denman A, Rudge P. Neurological complications in Behcet's syndrome. Brain 122, 1999:2183-2194.
59. Tali E.T, Atilla S, Keskin T, Simonson T, Isik S, Yuh WTC. MRI in neuro-Behcet's disease. Neuroradiology 39, 1997:2-6.
60. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Serdaroglu P, et al. A controlled study of reliability and validity of MRI findings in neuro-Behcet's disease. Neuroradiology 38, 1996:312-316.
61. Morrissey S, Miller D, Hermaszewski R, et al. Magnetic resonance imaging of the central nervous system in Behcet's disease. Eur Neurol 33, 1993:287-293.
62. Banna M, El-Ramahi K. Neurological involvement in Behcet disease: Imaging findings in 16 patients. Am J Roentgenol 157, 1991:867-872.
63. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, et al. A controlled study of reliability and validity of MRI findings in neuro-Behcet's disease. Neuroradiology 38, 1996: 312-316.
64. Morrissey S, Miller D, Hermaszewski R, et al. Magnetic resonance imaging of the central nervous system in Behcet's disease. Eur Neurol 33, 1993:287-293.

*Адрес за кореспонденция*  
 Доц. д-р *Евгения Василева*, дм  
 УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“  
 Неврологична клиника, Тел: 9432 597  
 irushev@yahoo.com



# Обзор ВРОДЕНИ МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ- ГЕНЕТИКА, КЛИНИЧНИ ИЗЯВИ И ЗАСЯГАНЕ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Т. Чамова<sup>1</sup>, В. Гергелчева<sup>1</sup>, И. Търнев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска“, МФ –София

<sup>2</sup> Нов Български Университет „ Катедра по когнитивни науки и психология”

## SUMMARY

The congenital muscular dystrophies (CMD) are a group of hereditary myopathies with predominantly autosomal recessive inheritance that are characterized by genetic and clinical heterogeneity. Their clinical course is broadly variable and encompasses congenital hypotonia, delayed motor development, progressive muscle weakness, joint contractures and dystrophic pattern on muscle biopsy. In some of the forms of CMD central nervous system involvement leading to mental retardation and epileptic seizures have been observed. The CMD can be divided in two major groups according to the central nervous system involvement: pure forms without severe impairment of the intellectual development (merosin-positive and merosin-negative) and CMD with pathologic changes in the CNS (Walker-Warburg, Fukuyama, Muscle-eye-brain syndromes). Within the so-called pure forms changes in the central nervous system, encompassing alterations in the white matter, associated with the retino-cortical conduction abnormalities and very rarely cognitive impairment, epileptic seizures, disturbances of the neuronal migration have been observed.

**KEY WORDS:** congenital muscular dystrophies, CNS involvement, merosin.

## РЕЗЮМЕ

Вродените мускулни дистрофии (ВМД) са генетично и клинично хетерогенни наследствени миопатии с преобладаващ автозомно-рецесивен път на унаследяване, които се характеризират с проявяващи се от раждането или от ранно детство мускулна хипотония, забавено двигателно развитие, прогресиращата мускулна слабост, ставни контрактури и дистрофични промени при хистологично изследване на мускулите. При част от формите в зависимост от генетичния дефект се описва и засягане на централната нервна система с различна степен на умствена изостаналост и епилептични пристъпи. Най-общо ВМД се класифицират в две групи в зависимост от наличието или липсата на засягане на ЦНС- чисти форми на ВМД (мерозин-позитивни и мерозин-негативни) и ВМД със засягане на ЦНС (Walker-Warburg, Fukuyama, ВМД Мускул-око-мозък). При чистите форми на ВМД също са налице промени в ЦНС свързани с хиперхидратация на и обширни лезии в подкоровото бяло вещество, промени в ЗЕП и по-рядко когнитивни нарушения, епилептични пристъпи и нарушения в невроналната миграция.

Ключови думи: вродени мускулни дистрофии, засягане на ЦНС, мерозин.

## 1. ДЕФИНИЦИЯ

Вродените мускулни дистрофии (ВМД) са генетично и клинично хетерогенни наследствени миопатии с преобладаващ автозомно-рецесивен път на унаследяване, които се характеризират с проявяващи се от раждането или от ранно детство мускулна хипотония, забавено

двигателно развитие, прогресиращата мускулна слабост, ставни контрактури и дистрофични промени при хистологично изследване на мускулите.

## 2. КЛАСИФИКАЦИИ

- \* Вродените мускулни дистрофии могат да се класифицират в четири основни групи въз основа на молекулярно-генетичните, клиничните и биохимичните им особености. (33):
- ВМД, вследствие дефект на ламинин 2 $\alpha$ , водещ до първично засягане на базалната мембрана (ВМД с мерозинов дефицит MDC1A)
- ВМД, обусловени от абнормно гликозилиране на  $\alpha$ -дистрогликана (Walker-Warburg, Fukuyama, ВМД Мускул-око-мозък)
- ВМД, свързани с нарушения, водещи до тежки контрактури (ВМД с ригиден гръбнак, ВМД на Ullrich)
- ВМД, поради първичен или вторичен дефицит на  $\alpha$ -7-интегрин
- \* Друга възможна класификация разделя ВМД на две групи в зависимост от наличието или липсата на засягане на ЦНС (11).
- Чисти форми на ВМД, които се разделят на мерозин-позитивни и мерозин-негативни
- ВМД със засягане на ЦНС (синдром на Walker-Warburg, синдром на Fukuyama, ВМД Мускул-око-мозък)

## ИСТОРИЯ

През 1908 г. Howard за първи път въвежда термина „Вродена мускулна дистрофия” при описанието на новородено с дистрофични мускулни изменения. През 1930 г. Ullrich описва няколко случая на ВМД. През 1960 г. Fukuyama и съвът. представят форма със засягане на ЦНС с висока честота в Япония и рядко срещана в други страни. През 1978 Sanvatiogri описва вариант, известен днес като ВМД тип мускул-око-мозък. През 1942 Walker описва случай на дете с хидроцефалия, лизенцефалия и нарушение в развитието на гвете очи, при което мускулите не са изследвани. Впоследствие този синдром, вариант на ВМД, е известен като Walker-Warburg (27)

## ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Най-често срещаните форми са ВМД с мерозинов дефицит и ВМД на Улрих, въпреки че етническите и регионални различия по отношение на заболеваемостта и болестността. MDC1A съставляват около 30-40% от случаите с ВМД в Европа (33) и Бразилия (15), а ВМД на Улрих - 9.4% от случаите на ВМД в Европа. В Япония ВМД на Fukuyama е със заболеваемост 1/10 000 новородени (49), поради мутация с ефект на рогончалника. Във Финландия по аналогични причини болестността от ВМД тип Мускул-око-мозък е 1/ 50 000 (13).

ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

През последните години се изясни наличието на множество гени и генини локуси, чиито мутации водят до изявата на вродени мускулни дистрофии (Таблица 1).

По-голямата част от гените, обуславящи патогенезата на ВМД, са свързани с функцията на дистрофин-гликопротеин асоциирания комплекс на сарколемата,

Таблица 1. Класификация на ВМД. (40)

Вид на ВМД и начин на унаследяване	Мутантен ген/засегнат протеин
ВМД с мерозинов дефицит (АР)	LAMA2 (6q22-q23) Ламинин 2- $\alpha$ верига на мерозин
ВМД с дефицит на мерозин (АР)	? – (1q42)
ВМД с нарушена гликозилизация на $\alpha$ -дистрогликана 1С (АР)	FKRP (19q13.33) Фукутин свързан протеин
ВМД с нарушена гликозилизация на $\alpha$ -дистрогликана 1D (АР)	LARGE(22q12.3-q13.1)
Фукувата ВМД – (АР)	FCMD (9q31-q33) фукутин
Walker-Warburg синдром – (АР)	FCMD (9q31-q33) фукутин POMT1 (9q34.1) протеин-О манозилтрансфераза 1 POMT2 (14q24.3) протеин-О манозилтрансфераза FKRP (19q13.33) фукутин свързан протеин
ВМД Мускул-око-мозък – (АР)	POMGNT1 (1p34.1) О-свързана манозо-бета,2-N цетилацетилтрансфераза FKRP (19q13.33) фукутин свързан протеин POMT2 (14q24.3) протеин-О-манозил трансфераза 2
ВМД с ригиден гръбнак- (АР)	SEPN1 (1p36.13) selenoprotein N1
Ulrich ВМД – (АР)	COL6A1 (21q22.3) Алфа 1 тип колаген VI COL6A2 (21q22.3) Алфа 2 тип колаген VI COL6A3 (2q37) Алфа 3 тип колаген VI
Bethlem миопатия – (АД)	COL6A1 (21q22.3) Алфа 1 тип колаген VI COL6A3 (2q37) Алфа 3 тип колаген VI COL6A2 (21q22.3) Алфа 2 тип колаген VI
ВМД с дефицит на интегрин	ITGA7 (12q13) Интегрин алфа 7 прекурсор

вследствие на което се установяват абнормности в екстрацелуларните матриксни протеини (колаген и мерозин) и гликозилиране на  $\alpha$ -дистрогликана. Мерозиновият дефицит води до по-лесно увреждане на миофибриите и дистрофични промени в мускулите (15, 40). Някои от последно идентифицираните форми се свързват с дефект на селенопротеин-а елемент на ендоплазматичния ретикулум и на ламин А/С ядрения протеин (40).

КЛИНИКА

Тежестта на засягане на мускулите варира в широки граници от тежка неонатална хипотония (floppy baby), съпроводена дихатели и гълтателни смущения с ранен летален изход до умерено тежко забавяне в моторното развитие и лека до умерена мускулна слабост тип пояс

крайник, появяващи се в първите години от живота. Пациентите често са с множествени контрактури (артрогрипоза). Клиничният ход е бавно прогресиращ или липсва прогресия (27).

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ОТДЕЛНИТЕ ФОРМИ ВМД

ВМД С МЕРОЗИНОВ ДЕФИЦИТ

ВМД с мерозинов дефицит се дължи на мутации в *Lamin  $\alpha$ -2* гена (LAMA), локализиран в 6q2. Те могат да бъдат безсмислени, прогресивно смислени, сплайсинг или мутации с нарушаване рамката на четене (7; 22), които обуславят първичен дефицит на мерозин. Необходимо е различаването от вторичен мерозинов дефицит при дефектите в гликозилирането на  $\alpha$ -дистрогликана. Засегнатите индивиди са хомозиготи или двойни хетерозиготи за мутации в LAMA гена. Мерозинът е екстрацелуларен матриксен протеин, локализиращ се в базалната мембрана на миофибриите, на Швановите клетки, на периферните нерви и на базалната мембрана на мозъчните кръвоносни съдове. Предполага се, че има важно значение за изграждането на миелина и селективната филтрация на кръвно-мозъчната бариера (23; 44; 51). Описани са тежки и леки форми на ВМД с мерозинов дефицит.

**Тежката форма**, дължаща се на пълна липса на мерозин, се характеризира с изразена мускулна слабост и атрофии, ставни контрактури, невъзможност да се постигне самостоятелна походка, дисморфни белези (голяма глава, дълги и тесни лица, отворена уста, високо небце), значително повишена креатинфосфокиназа в серума и специфични обширни промени на бялото мозъчно вещество при МРТ –изследване (1). Не се откриват структурни аномалии на очите.

**Леките клинични варианти** се дължат на намалено количество на мерозин. Те са с по-късно начало, бавна прогресия, като пациентите прохождат, а мускулната слабост е по типа пояс-крайник. При тях също се наблюдават промени в бялото мозъчно вещество и демиелинизираща неврогенна увреда (15, 40). Установено е, че количеството експресиран мерозин у тези болни няма прогностична стойност по отношение на тежестта на клинична изява. Когнитивни нарушения, епилептични пристъпи и нарушения в невроналната миграция се описват рядко при пациенти с ВМД с мерозинов дефицит (37; 47). Структурни нарушения най-често се откриват в областта на окципиталния кортекс (47). Vigliano и съавт. описват случай с пълна липса на ламинин  $\alpha$ -2, при който се установява окципитална полимикрогирия, епилептични пристъпи от 6 –годишна възраст вкл. абсансен статус и умствено изоставане (60).

Основно значение при **диагностичното изясняване** на такива болни имат:

- ✓ Повишени стойности на СРК- по-високи от мерозин- позитивните форми
- ✓ ЕМГ данни за миогенна увреда, а в някои от случаите и забавени скорости на провеждане по нервните влакна. Тази демиелинизация, засягаща предимно моторните и в по-малка степен сетивните нерви се дължи на нарушената експресия на  $\alpha$ -2 верига на ламинина в областта на базалната мембрана на Шванова клетка-аксон връзките. Тя не се открива при всички пациенти (15, 40).
- ✓ **Хистологичното изследване** на мускули показва ендо- и перимизиална фиброза, вариация в размера на миофибриите, некроза, разрастване на мастна тъкан, като основно значение има имунохистохимич-

ното изследване с антитела спрямо епитопи на мерозина, което демонстрира неговата липса или дефицит.

- ✓ *МРТ на главен мозък*: Основен отличителен белег на ВМД с мерозинов дефицит са дифузните хиперинтензни зони, описвани като левкоенцефалопатия на T2 при МРТ- изследването. Villanova M и съавт. (43; 54, 54, 56, 57, 58, 59) установяват наличие на мерозин в базалните мембрани на мозъчните съдове, поради което дефицитът му води до смущения във филтрацията на ниво кръвно-мозъчната бариера и повишено водно съдържание в бялото мозъчно вещество (4; 10; 25; 26).
- ✓ *ЗЕП* са полезен метод за изучаване на корелациите между промените в бялото мозъчно вещество и МРТ- находката. Те са много чувствителни по отношение на ранни изменения в бялото мозъчно вещество (51). При пациенти с ВМД с мерозинов дефицит са описани смущения в ретино-кортикалното провеждане, изпявяващи се с намалена амплитуда или удължена латенция на ЗЕП.
- ✓ *Генетичното изследване*, при което се търсят мутации в LAMA-гена, е важно с оглед пренатална диагностика при последващи бременности.
- ✓ *Пренаталната диагностика* може да се извършва чрез амниоцентеза или хорион биопсия (между 10 и 12 гестационна седмица) и последващо имунохистохимично изследване за мерозин на взетия материал (52). В случай на идентифициран генетичен дефект в LAMA- гена на пробанда пренаталната диагностика може да осъществи чрез молекулярно-генетично изследване на амниотична течност или хорионни вѐси.

#### КОЛАГЕН VI- СВЪРЗАНИ НАРУШЕНИЯ

Голямо разнообразие от мутации в един от трите колагенови гена COL6A1, COL6A2, COL6A3, кодиращи респективно  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$  веригите на колаген 6, причиняват два вида ВМД: тип Бетлем и тип Улрих. При тези заболявания са нарушени синтезата, структурата, секрецията или функцията на колаген 6. Това са заболявания, които се характеризират клинически с различна степен на тежест на мускулната слабост, хипотрофии, ставни контрактури, хлабави дистални стави и дихателна недостатъчност (31).

**Миопатията mun Bethlem** е наследствено заболяване с АД- тип на унаследяване, дължащо се на мутации на COL6A1, COL6A2 или COL6A3- гените (3). Характеризира се с бенигнен ход и бавна прогресия. Клиничното му начало е в неонаталния период, детската или юношеската възраст, като типична фенотипна изява са бавно прогресираща проксимална и аксиална мускулна слабост, ранни контрактури в областта на интерфалангиалните стави на ръцете, лакътните и глезенните стави (30; 39). Като колаген- свързано заболяване при миопатията на Бетлем са описани фоликуларна хиперкератоза и келоидни образувания. От параклиничните изследвания СРК може да е нормална или леко повишена. При хистологично изследване на мускулна биопсия се установяват специфични или дистрофични промени. При имунохистохимично изследване на мускули от такива пациенти с антитела срещу колаген VI може да не се открият промени. Hicks и съавт.(20) съобщават добри резултати при имунохистохимични изследвания за колаген VI в базална мембрана на мускули и клетъчни култури от фибробласти. При молекулярно-генетичните изследвания се уста-

новява, че най-честа причина за това заболяване са мутациите, засягащи COL6A1-гена, при които се прескача екзон 14.

**Миопатията mun Ullrich** се дължи на АД или AP унаследени мутации в гените, кодиращи веригите на колаген VI. При тази миопатия клиниката е значително по-тежка, по- хомогенна в сравнение с ВМД тип Bethlem, като включва мускулна слабост от раждането, контрактури на проксималните стави, хлабави дистални стави, дихателни нарушения, развиващи се до края на първата година (33). Тези деца не прохождат, но интелектът им не е засегнат. При болните се установяват още фоликуларна хиперкератоза, папиларен обрив, хиперхидроза, проминиращи уши, високо небце, лицева слабост, тортиколис, дислокация на бедрата, прогресираща сколиоза, причиняваща дихателната недостатъчност. Раните заздравяват дефектно с формиране на келоиди. От параклиничните изследвания СРК може да е нормална или леко повишена. При хистологично изследване на мускулна биопсия се установяват дистрофични промени и диспропорция на миофибрите. Важна диагностична стойност имат имунохистохимични изследвания за колаген VI в клетъчни култури от фибробласти. При определяне на генотип-фенотип корелациите по отношение на клиничната изява на болестта се установява, че пълната липса на колаген VI обуславя най-тежките форми, докато при по-леките се открива частичен дефицит (12).

#### ВМД, ДЪЛЖАЩИ СЕ НА НАРУШЕНИЯ В ГЛИКОЗИЛИРАНЕТО НА $\alpha$ -ДИСТРОГЛИКАНА

Дефектите в гликозилирането на  $\alpha$ -дистрогликана могат да се дължат на мутации в шест гена, кодиращи специфични и предполагаеми гликозилтрансфери: POMT1, POMT2, POMGnT, fukutin, FKRP, LARGE, като мутации в един и същи ген могат да обусловят различни варианти на ВМД (35). Тези мускулни дистрофии се унаследяват AP, като показват генетична и клинична хетерогенност от изолирано засягане на мускулите до ангажиране и на ЦНС и очите в различна степен (5, 28, 41). Съществува широк клиничен спектър при ВМД с нарушена гликозилация на  $\alpha$ -дистрогликана, дължаща се вероятно на тежестта на засягане на този биохимичен процес (61). Най-тежките клинични варианти, при които се установяват смущение в невроналната миграция и очни абнормности са: ВМД mun Walker-Warburg, mun „мускуло-мозък” и mun Fukuyama. Към най-леките се отнасят мускулни дистрофии с изолирано ангажиране на проксималните мускули. Съществуват и междинни по тежест варианти с или без очно засягане, мускулна дистрофия тип пояс-крайник ( LGMD2K) с микроцефалия и умствено изоставане (2).

**ВМД mun Fukuyama** е най-често срещаната ВМД в Япония, поради мутация с дефект на родоначалника. Дължи се на мутации в гена, кодиращ фукутин, локализиран в 9q31-33. Фукутинът е гликозилтрансфераза, чиято функция и връзка с останалите гликозилиращи ензими, не е добре проучена (50).

Регуцираните фетални движения и неонаталната асфиксия могат да са първи клинични симптоми на заболяването. От ранна детска възраст се установяват генерализирана мускулна слабост и хипотония, с по-изразено засягане на проксималната мускулатура, умствено изоставане и епилептични пристъпи (най-често генерализирани тонично-клонични). Характерна особеност е хипертрофията на мускулите на езика, подбедриците и т.

quadriceps, както и дилатативна кардиомиопатия, която се проявява клинично през втората декада от живота. Очното засягане включва дисплазия, стопяване, отлепване на ретината, понякога съпътствани от абнормни очни движения, страбизъм, миопия и микрофталмия. Наблюдават се вариации в тежестта на симптомите между отделните засегнати членове на едно родословие, като част от тях могат да се движат самостоятелно, имат лека степен на умствена изостаналост и добър медикаментозен контрол на епилептичните пристъпи. Функцията описва следните аномалии на ЦНС: мозъчна и малкомозъчна полимикрогирия, разширени мозъчни вентрикули, хипоплазия на мозъчния ствол, фиброглиална пролиферация на меките мозъчни обвивки, хидроцефалия, хипоплазия на кортикалните пътища (40). На невроизобразяващите изследвания се установяват аномалии в бялото мозъчно вещество, което намалява с възрастта, абнормности в окципиталната кора, хипоплазия на мостта и церебеларния вермис, малкомозъчни кисти. Важно значение при поставяне на диагнозата имат имунохистохимичното изследване на хистологичен материал от мускул, като се оценява количеството на  $\alpha$ -дистрогликана и генетичното изследване. В Япония пренаталната диагностика се осъществява чрез хаплогенен анализ, използващ микросателитни маркери (42).

**ВМД тип „Мускул-око-мозък“** е заболяване с АД тип на унаследяване, при което освен мускулно засягане се описват още очни и кортикални мозъчни аномалии. Обусловено е от мутации в POMGnT1 гена, локализиран в 1p34-p32, кодиращ гликозилтрансфераза. Всички описани мутации в този ген водят до пълна липса на ензимна активност. Някои мутации в FKRP могат да имат аналогичен фенотип (5). При тези пациенти се установява генерализирана мускулна слабост и хипотония, с преобладаващо проксимално засягане, умствено изоставане, епилептични пристъпи. Конгениталните очни аномалии могат да са разнообразни: миопия, глаукома, хипоплазия на зрителния нерв и ретината (40). По отношение на аномалиите на ЦНС са описани пахигирия, полимикрогирия, агирия, плосък мозъчен ствол, церебеларна хипоплазия. Други особености са хидроцефалия, дисморфен фацеес (тясна основа на носа, микрогнатия, лицева хипоплазия). При тази форма също могат да се открият широки клинични вариации. Описани са пациенти, които се научават да ходят и говорят и такива с фенотип, припокриващ се с WWS (19).

**Синдром на Walker- Warburg** е генетично и клинично хетерогенно заболяване с AP-тип на унаследяване. Дължи се на мутации по-често засягащи POMT1, POMT2, POMGnT-гените и по-рядко, fukutin, FKRP и LARGE. Данните от бременността са за полихидрамнион и намалени фетални движения (27). Засягането на мускулите, мозъка и очите е толкова тежко, че пациентите рядко преживяват повече от 2-3 години. Те са с тежка мускулна хипотония, слабост и умствено изоставане (2). Засягането на ЦНС включва лизенцефалия тип 2, обструктивна хидроцефалия, невронални хетеротопии, агенезия на corpus callosum, неразделяне на мозъчните хемисфери, лептоменингеални глио-мезодермални пролиферации, понтоцеребеларна хипоплазия с дилатация на четвърти мозъчен вентрикул, рядко окципитално енцефалоцеле и малформации тип Dandy-Walker. Бялото мозъчно вещество показва хипомиелинизация. Очните аномалии засягат предния и задния очни сегменти и включват отлепване на ретината с последваща слепота, микрофталмия, буфталам, хипоплазия на зрителния нерв, колобома, и други ирисни малформации, конгени-

тална глаукома, катаракта, мезалокорнея. Рядко се откриват дисморфни белези като цепки на устните и небцето, проминиращи уши. (14; 40; 53). Установяват се епилептични пристъпи. При тези пациенти палиативно се налага поставянето на назогастрална сонда, вентрикулоперитонеален шънт, хирургична корекция на енцефалоцелеето. Генетичната хетерогенност на този синдром прави пренаталната диагностика изключително трудна задача.

**Вродена мускулна дистрофия тип 1 C** е форма на ВМД, обусловена от мутации в FKRP- гена, които могат да причинят и мускулна дистрофия тип пояс-крайник (8). Тежестта на клиничната картина корелира с експресията на  $\alpha$ -дистрогликана. Тези болни не прохождат и имат типични хипертрофии на мускулите на бедрата и подбедриците. Тази форма на заболяването е с прогресиращ ход, със засягане на дихателната мускулатура и сърцето през втората декада от живота. Установяват се високи стойности на СРК.

**Вродена мускулна дистрофия тип 1 D** (28) се дължи на мутации в LARGE- гена и клинично се характеризира с изразена мускулна хипотония (floppy baby) и тежко умствено изоставане, обусловени от дефекти в невроналната миграция.

#### *ВРОДЕНАТА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ С РИГИДЕН ГРЪБНАК*

Заболяване, което клинично се характеризира с ограничена флексия на гръбначния стълб и прогресивно развиваща се сколиоза, редуцираща виталния капацитет и водеща до дихателна недостатъчност. При засегнатите болни се откриват хомо- или хетерозиготни мутации в SEPN1- гена (48). Мутации в този ген се установяват при тежките форми на multiminicore миопатии, гезминсвързаната миопатия с телца на Малори, конгенитална диспропорция на мускулните влакна (16; 32; 45), заболявания, които са с изразено клинично сходство. Този ген кодира синтезата на селенопротеин N - гликопротеин от ендоплазматичния ретикулум, вероятно участва в ранното развитие на мускулните клетки, тяхната пролиферация и регенерация. Възможно е да участва в окислително-редукционните процеси и по този начин да предпазва клетките от оксидативен стрес (32; 46). Въпреки тежката аксиална мускулна слабост и генерализираната мускулна атрофия, пациентите с това заболяване дълго време запазват способността за самостоятелна походка (17). Основна особеност на тази форма на заболяването е контрастът между сравнително запазената мускулна сила на крайниците и тежката мускулна слабост на аксиалната шийна и туловищна мускулатура. Много типични са слабостта на лицевата мускулатура, булбарната мускулна слабост, ставните контрактури в областта на лактите и колената, scapulae alatae, rectus excavatus (45), ограниченото наддаване на тегло. По-често се засягат аддукторите на бедрата, m biceps femoris, m. sartorius, докато m. rectus femoris и m. gracilis остават сравнително съхранени. Прогнозата зависи от тежестта на ангажиране на дихателната мускулатура. При по-голямата част от пациентите сколиозата прогресира и става тежка в края на първото десетилетие. Дихателната недостатъчност налага сравнително ранното използване на неинвазивна вентилация с начало между 4 и 10-годишна възраст.

При хистологично изследване на мускул от пациенти с ВМД с ригиден гръбнак се установява изразена вариабилност на размера на мускулните влакна, умерено раз-

растване на съединителна тъкан в ендомизиума, преобладават тип 1 мускулните влакна. Имунохистохимичното изследване показва намалена или неправилна експресия на селенопротеина (36).

**ВМД ТИП 1В**

ВМД тип 1В (9; 34) се характеризира с генерализирана хипотония, забавено моторно развитие, проксимална мускулна слабост, с тежко засягане на шийната мускулатура и ранно развитие на дихателна недостатъчност. При тези болни невропсихическото развитие е в норма. Нивата на СРК са значително повишени. При имунохистохимично изследване на материал от мускулна биопсия се установява дефицит на ламинин 2 $\alpha$ , който е вторичен, тъй като мутации в 6q22-23 са изключени. Линкидж анализът на засегнатите фамилии показва мутации в 1q42, което нарушава кодирането на протеин от базалната мембрана (9).

**ВМД С ДЕФИЦИТ НА ИНТЕГРИН  $\alpha$ -7**

Hayashi UK и съвм. описват двама пациенти с две сплайсинг мутации в ITGA7- гена и трети пациент с намаление на интегрин-7 мРНК с липса на мутация в съответстващия ген. Те са със забавено моторно развитие като при вродена миопатия (18). Първият е с ментална ретардация без промени в МРТ на главен мозък, докато останалите двама са с вроден тортиколис. При един от пациентите на хистологично изследване се установяват леки дистрофични промени с разнообразие в размера на мускулните влакна и разрастване на мастна тъкан, докато при останалите двама хистологичните промени съответстват на вродена миопатия. Имунохистохимичното изследване показва липса на интегрин- $\alpha$ -7 (29).

**ВМД, ДЪЛЖАЩИ СЕ НА МУТАЦИИ В LMNA- ГЕНА**

(21). Ламините са протени, влизащи в състава на ядрената мембрана, които определят нейната форма и големина. Мутации в Lamin A/C- гена водят до различни заболявания, вкл. мускулни дистрофии като АД форма на мускулна дистрофия тип Emery-Dreifuss, Мускулна дистрофия тип пояс-крайник 1В. Quijano-Roy S и съвм. описват 15 пациента с de novo хетерозиготна мутация в LMNA- гена с ранно начало на мускулната слабост (38). Болните условно се разделят на две групи: първата са по-малки с тежка мускулна слабост и много слабо моторно развитие, а втората са по- големи с изразена слабост на шийната мускулатура при нормално ранно моторно развитие. Всички деца са с начална бързо прогресираща слабост на аксиалната мускулатура и последващата липса на прогресия. Дихателната недостатъчност се проявява клинически по-рано при първата група, но и при втората група е налице преди 8-годишна възраст. Четири от пациентите са със сърдечно засягане-аритмии. По-тежко са засегнати проксималните мускули на горни крайници и дисталните на горни. Рано се проявява ригиден гръбнак с торакална лордоза. Стойностите на СРК са повишени. При мускулна биопсия се откриват дистрофични промени.

**ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА**

- Диференциалната диагноза на ВМД включва (24):
- Ранни форми на Emery-Dreifuss мускулна дистрофия (предимно аксиална и проксимална слабост, слабост на шийната мускулатура, ставни контрактури)

- Ранна форма на фазиоскапулохумерална мускулна дистрофия (ранна слабост на лицевата мускулатура и тази на раменния пояс)
- Вродени миастении
- Вродени миопатии (типична находка на мускулната биопсия)
- СМА тип Werding-Hoffmann
- Синдром на Marinescu- Sjogren (церебеларна атаксия и атрофия, дистрофични белези)
- Митохондриални миопатии
- Болест на Ротре (инфантилна форма)
- Левкодистрофии (при наличие на МРТ- лезии при мерозинов дефицит)

**ЛЕЧЕНИЕ**

Въпреки големия брой терапевтични стратегии (основно в рамките на генна терапия), които се проучват по отношение на терапията на ВМД, на този етап утвърдени са палиативните грижи в зависимост от възрастта и състоянието на пациентите. За тази цел е необходим мултидисциплинарен екип, включващ невролози (лечение на епилептичните пристъпи) ортопеди (хирургично лечение на ставните контрактури и сколиоза), физиотерапевти, реаниматори (дихателна реанимация- неинвазивна и инвазивна, поставяне на назогастрална сонда).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Вродените мускулни дистрофии са хетерогенен клас мускулни дистрофии с различна генетика, патофизиология и хистологична и имунохистохимична характеристика, със или без засягане на ЦНС, и с различна прогноза. При ВМД при синдромите Walker-Warburg, Fukuyama и Мускул-око-мозък засягането на ЦНС е свързано с генетично обусловена лизенцефалия, терапевтично- резистентни епилептични синдроми и умствена изостаналост. При т.нар. „чисти“ форми на ВМД (мерозин-позитивни и мерозин-негативни) също са налице промени в ЦНС свързани с хиперхидратация на и обширни лезии в подкоровото бяло вещество, промени в ЗЕП и по-рядко когнитивни нарушения, епилептични пристъпи и нарушения в невроналната миграция. Познаването и своевременно диагностициране на ВМД е от съществено значение за прогнозата при пациентите с тези форми на невромускулни заболявания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Димова, П., В. Божинова. Вродена мускулна дистрофия със засягане на мозъчното бяло вещество: вероятен мерозинов дефицит при две деца. Педиатрия 2008; 48 (3):31-34.
2. Balci B, Uyanik G, Dincer P, et al. An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the POMT1 gene. Neuromuscul Disord 2005;15:271-275.
3. Baker NL, Morgelin M, Pace RA, et al. Molecular consequences of dominant Bethlem myopathy collagen VI mutations. Ann Neurol 2007;62:390-405.
4. Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 1389-1396.
5. Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. Am J Hum Genet 2002;71:1033-1043.
6. Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman C, et al. Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. J Med Genet 2004;41:61.
7. Di Blasi C, van Alfen N, Colleoni F, ter Laak H, Mora M. Severe congenital muscular dystrophy in a LAMA2-mutated case. Pediatr Neurol 2007;37:212-214.
8. Brockington M, Blake DJ, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin-a deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. Am J Hum Genet 2001;69:1198-1209.
9. Brockington M, Sewry CA, Herrmann R, et al. Assignment of a form of congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency to chromo-

- some 1q42. *Am J Hum Genet* 2000;66:428-435
10. Caro PA, Scavina M, Hoffman E, Pegoraro E, Marks HG. MR imaging findings in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 324-326.
  11. Chae J H , Lee J S, Hwang H et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy in Korea. *Brain & Development* 2009; 31: 341-346
  12. Demir E, Ferreiro A, Sabatelli P, et al. Collagen VI status and clinical severity in Ullrich congenital muscular dystrophy: phenotype analysis of 11 families linked to the COL6 loci. *Neuropediatrics* 2004;35:103-112.
  13. Dieson C, Saarinen A, Pihko H, et al. POMGnT1 mutation and phenotypic spectrum in muscle-eye-brain disease. *J Med Genet* 2004;41:115.
  14. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 1989;32:195-210.
  15. Ferreira LG, Marie SK, Liu EC, et al. Dystrophin-glycoproteins associated in congenital muscular dystrophy: immunohistochemical analysis of 59 Brazilian cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:791-800.
  16. Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C, et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimincore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002;71:739-749.
  17. Flanigan KM, Kerr L, Bromberg MB, et al. Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome: a clinical, pathological, radiological, and genetic study. *Ann Neurol* 2000;47:152-161.
  18. Hayashi YK, ChouFL, Engvall E, et al. Mutations in the integrin alpha-7 gene cause congenital myopathy. *Nature Genet* 1998;19:94-97.
  19. Haliloglu G, Gross C, Senbil N, et al. Clinical spectrum of muscle-eye-brain disease: from the typical presentation to severe autistic features. *Acta Myol* 2004;23:137-139.
  20. Hicks D, Lampe AD, Barresi R et al. A refined diagnostic algorithm in Bethlem myopathy. *Neurology* 2008;70:1192-1199.
  21. Jimenez-Mallebrera C, Brown SC, Sewry CA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophy: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:809-823.
  22. Jones KJ, Morgan G, Johnston H, et al. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J Med Genet* 2001; 38: 649-657.
  23. Kamiguchi H, Hlavín ML, Yamasaki M, Lemmon V. Adhesion molecules and inherited diseases of human nervous system. *Annual Review of Neuroscience* 1998; 21: 97-125.
  24. Klein A, Clement E, Mercuri E, Muntoni F. Differential diagnosis of congenital muscular dystrophies. *European journal of paediatric neurology*. 2008;12:371-377
  25. Lamer S, Carlier RY, Pinard JM, et al. Congenital muscular dystrophy: use of brain MR imaging findings to predict merosin deficiency. *Radiology* 1998; 206: 811-816.
  26. Lelte C, Reed UC, Otaduy MCG, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005; 235: 190-196.
  27. Leyten Q H, Gabreels F J M., Renierb W O, ter Laak H J. Congenital muscular dystrophy: A review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1996;98: 267-280
  28. Longman C, Brockington M, Torelli S, et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum Molec Genet* 2003;12:2853-2861.
  29. Mayer U, Saher G, Fassler R, et al. Absence of integrin alpha 7 causes a novel form of muscular dystrophy. *Nat Genet* 1997;17:318-323.
  30. Merlini L, Morandi L, Granata C, Ballestrazzi A. Bethlem myopathy: early-onset benign autosomal dominant myopathy with contractures: description of two new families. *Neuromuscul Disord* 1994;4:503-511
  31. Merlini L, Bernardi P. Therapy of Collagen VI-Related Myopathies (Bethlem and Ullrich). *Neurotherapeutics*. 2008;5: 613-618.
  32. Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, et al. Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nature Genet* 2001;29:17-18
  33. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscul Disord*. 2004; 14: 635-649
  34. Muntoni F, Taylor J, Sewry CA, Naom I, Dubowitz V. An early onset muscular dystrophy with diaphragmatic involvement, early respiratory failure and secondary alpha-2 laminin deficiency unlinked to LAMA2 locus on 6q22. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;1:19-26.
  35. Muntoni F, Torelli S, Brockington M. Muscular Dystrophies Due to Glycosylation Defects. *Neurotherapeutics*. 2008;5:627-632.
  36. Okamoto Y, Takashima H, Higuchi I, et al. Molecular mechanism of rigid spine with muscular dystrophy type 1 caused by novel mutations of selenoprotein N gene. *Neurogenetics* 2006;7:175-183.
  37. Philpot J, Cowan F, Pennock J et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromusc Disord* 1999;9:81-85.
  38. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bonnemann CG, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;64:177-186
  39. Reed UC, Ferreira LG, Liu EC, et al. Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy: clinical and genetic heterogeneity. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:785-790.
  40. Reed U C. Congenital muscular dystrophy. Part 1. A review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arq neuropsiquiatr*. 2009;67(1):144-168
  41. van Rееuwijk J, Janssen M, van den Elzen C, et al. POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2005;42:907-912.
  42. Saito K. Prenatal diagnosis of Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Prenat Diagn* 2006;26:415-417.
  43. Serkov SV, Pronin IN, Bykova OV et al. Five patients with a recently described novel leucoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate. *Neuropediatrics* 2004; 35: 1-5.
  44. Sewry CA, Uzijel Y, Torelli S, Buchanan S, Sorokin L, Cohen J, Watt DJ. Differential labelling of laminin alpha 2 in muscle and neural tissue of dy/dy mice: are there isoforms of the laminin alpha 2 chain? *Neuropathology and applied neurobiology* Feb 1998; 24 (1): 66-72
  45. Schara U, Kress W, Bonnenmann et al. The phenotype and long term follow-up in 11 patients with juvenile selenoprotein-N1 related myopathy. *Eur journal of paediatric neurology* 2008;12:224-230
  46. Shimarli RK, Weaver JL, Miller JF, et al. Selenoprotein expression is essential in endothelial cell development and cardiac muscle function. *Neuromusc. Disord*. 2007;17:135-142
  47. Sunada Y, Edgar TS, Lotz BP, Rust RS, Campbell KP. Merosin-negative congenital muscular dystrophy associated with extensive brain abnormalities. *Neurology* 1995;45:2084-2089.
  48. Tajsharghi H, Darin N, Tulinius M, Oldfors A. Early onset myopathy with a novel mutation in the Selenoprotein N gene (SEPN1). *Neuromuscul Disord* 2005;15:299-302
  49. Toda T, Kobayashi K, Kondo-Iida E, Sasaki J, Nakamura Y. The Fukuyama congenital muscular dystrophy story. *Neuromuscul Disord* 2000; 10:153-159.
  50. Toda T, Chiyonobu T, Xiong H, et al. Fukutin and alpha-dystroglycanopathies. *Acta Myol* 2005;24:60-63.
  51. Torneme A P, Trevisan C, Martinello F, et al. Alterations of the retino-cortical conduction in patients affected by Classical Congenital Muscular Dystrophy (CI-CMD) with merosin deficiency. *Documenta Ophthalmologica*. 1999; 98: 127-138
  52. Vainzof M, Richard P, Herrmann R, Jimenez-Mallebrera C, Talim B, Yamamoto LU, Ledeuil C, Mein R, Abbs S, Brockington M, Romero NB, Zatz M, Topaloglu H, Voit T, Sewry C, Muntoni F, Guicheney P, Tome FM. Prenatal diagnosis in laminin alpha2 chain (merosin)-deficient congenital muscular dystrophy: a collective experience of five international centers. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15: 588-94
  53. Vajsar J, Baskin B, Swoboda K, Biggar D W, Schachter H., Ray P N. Walker-Warburg Syndrome with POMT1 mutations can be associated with cleft lip and cleft palate *Neuromuscular Disorders* 2008;18:675-677
  54. Van der Knaap MS, Brath PG, Gabreels FJ et al. A new leucoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1999; 48: 845-855.
  55. Van der Knaap MS, Brath PG, Naidu S et al. Defining and categorizing leucoencephalopathies of unknown origin. *MR approach*. *Radiology* 1999; 213: 121-133.
  56. Van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels P et al. Hypomyelination and atrophy of basal ganglia and cerebellum. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1466-1474.
  57. Van der Knaap MS, Pronk JC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurology*, 2006; 5 (5): 413-423.
  58. van der Knaap MS, Smit LM, Barth PG, et al. Magnetic resonance imaging in classification of congenital muscular dystrophies with brain abnormalities. *Ann Neurol* 1997; 42: 50-59.
  59. Villanova M, Malandrini A, Sabatelli P, et al. Localization of laminin alpha 2 chain in normal human nervous system; immunofluorescence and ultrastructural study. *Acta Neuropathol* 1997;94:567-571.
  60. Vigliano P, Dassi P, Blasi CD, Mora M, Jarre L. LAMA2 stop-codon mutation: Congenital merosin deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur J Paediatr Neurol* 2008 Apr 11. [Epub ahead of print].
  61. Voit T, Tome FM. The congenital muscular dystrophies. Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology - basic and clinical*. Edition 3. New York:McGraw-Hill-Medical Publishing Division, 2004:1203-1238.

*Адрес за кореспонденция:*  
*Клиника по нервни болести,*  
*УМБАЛ „Александровска”,*  
*бул. Георги Софийски №1.*  
*E-mail: teodoratch@abv.bg*

## Обзор ТАЗОВОРЕЗЕРВОАРНИ И СЕКСУАЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

И. Велчева

УСБАЛНП “Св. Наум”, Втора неврологична клиника  
Катедра по неврология, МУ – София

### SUMMARY

#### BLADDER, BOWEL AND SEXUAL DYSFUNCTIONS IN NEUROLOGICAL DISEASES

*I. Velcheva*

Neuroimaging studies have shown that the frontal cortex and the pons take part in the neurogenic regulation of the bladder, while the sexual functions are influenced by the limbic system and the hypothalamus. In addition to the neurological examination, evaluation of the bladder, bowel and sexual functions and their etiology requires urodynamic, electrophysiological and neuroimaging methods. The impairment of these functions is observed in different neurological diseases: stroke, dementias, epilepsy, Parkinson's disease, multiple system atrophy, multiple sclerosis, spinal cord injury, cauda equina disorders, peripheral neuropathies. The treatment of the urinary disturbances is directed towards unfluencing the urinary incontinence with anticholinergic drugs, botulinum toxin A, intermittent catheterization. Benign therapeutic effect on the basic neurogenic sexual damage, the erectile dysfunction have the phosphodiesterase-5 inhibitors like sildenafil and others. The good knowing, early recognition and adequate treatment of the neurogenic bladder, bowel and sexual dysfunctions would contribute to improvement of the quality of life of these patients.

**Key words:** bladder, neurogenic regulation, sexual function, therapy, urinary incontinence.

### РЕЗЮМЕ

С образни методи е доказано, че в невrogenната регулация на пикочния мехур участват фронталната кора и моста, докато в регулацията на сексуалните функции важна роля имат лимбичната система и хипоталамуса. Освен с неврологично изследване оценката на нарушението на тазоворезервоарните и сексуалните функции и на тяхната етиология изисква уродинамични, електрофизиологични и невроизобразяващи изследвания. Нарушение на тези функции се наблюдава при различни неврологични заболявания: мозъчни инсулти, геменции, епилепсия, Паркинсонова болест, множествена системна дегенерация, множествена склероза, гръбначномозъчни травми, увреждане на конската опашка, периферни невропатии. Лечението на смущенията в уринирането са насочени основно към повлияване на инконтиненцията на урина с антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин А, интермитентно катетеризиране. Благоприятен терапевтичен ефект върху основното невrogenно сексуално нарушение – еректилната дисфункция имат фосфодиестеразните инхибитори като силденафил и други. Доброто познаване, ранното откриване и адекватното лечение на невrogenните тазоворезервоарни и сексуални нарушения ще допринесе за подобряване на качеството на живот на пациентите с тези нарушения.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** инконтиненция на урина, невrogenна регулация, пикочен мехур, сексуални функции, терапия.

Въпреки анатомичната си близост в малкия таз и общата си периферна инервация, пикочният мехур, дебелото черво и гениталиите подлежат на контрол от централната нервна система посредством собствени групи от рефлексии.

Пикочният мехур получава периферна симпатикова инервация от горните лумбални сегменти на гръбначния мозък (L1-L3), парасимпатикова от S2-S4 и соматомоторна от S1-S2 сегменти. Симпатиковите нерви предизвикват релаксация на гладкия детрузорен мускул на мехура, а стимулирането на парасимпатиковите води до контракция на детрузора и неговото изпразване. Контракцията на детрузора настъпва секунди след релаксация на външния напречноабразден сфинктер на уретрата, инервиран от соматомоторните влакна на п. pudendus. Според съвременните схващания контролирането на всяка от двете основни функции на пикочния мехур: напълване и изпразване се осъществява от неврални програми, заложи в центрове в дорзалния тегментум на моста, които от своя страна са подложени на супраспинално кортикално влияние (29).

Проучвания с позитронна емисионна томография (ПЕТ) показват, че невrogenният контрол на пикочния мехур при хора, наподобява на този при експериментални животни (6,7). При успешни опити за уриниране се активират медулораздалните отдели на моста, а при неуспешни опити – вентролатералния тегментум. В мозъчната кора процесът на отделяне на урина води до значимо активиране на дясната долна фронтална и дясната предна поясна извивка. Проучването с ПЕТ при пълнене на пикочния мехур и увеличаване на неговия обем показва повишена мозъчна активност в периакведуктното субо вещество на средните отдели на понса, в средните отдели на поясната кора и в челния дял двустранно латерално. Тези данни подкрепят хипотезата, че контролът на складиране на урината в пикочния мехур се осъществява от мрежа от мозъчни области, които модулират перцепцията за позиви за уриниране. Според Athwal et al.(5), тя е различна от оценката на степента на напълване на мехура.

Подобно на пикочния мехур долните отдели на гастроинтестиналния тракт –дебелото черво и ануса притежават симпатикова инервация, свързана със задръжка на фекалии и запек и парасимпатикова, с помощта на която се осъществява дефекацията. Посредством активиране на соматомоторната инервация на външния анелен сфинктер и напречноабраздените мускули на перинеума може да се осъществи забавяне на дефекацията, за което е необходима сензорна информация от тези структури (8). Функционални образни изследвания са показали разлики в коровата обработка на тази информация в зависимост от инервацията на отделните структури – висцерална за ректума и соматична за аналния канал (24).

Периферната парасимпатиковата инервация на половите органи от S2-S4 сегменти на гръбначния мозък при

мъжа е свързана с предизвикване на ерекция; ефективен невротрансмитер в този процес е азотният оксид (16). Психогенната ерекция от своя страна изисква корона активация на еректогенните пътища в гръбначния мозък, а запазването ѝ при мъже с увреждане на долните отдели на гръбначния мозък предполага участие на симпатикова медиация. При повърхностно кожно стимулиране на гениталиите може да настъпи рефлекторна ерекция, която при здрави лица подсилва психогенната. Докато възможността за осъществяване на сексуалния отговор се определя от автономни спинални рефлексии, либидото е свързано с функциите на хипоталамуса. То е хормонално зависимо. При експериментални животни е доказана важната роля на лимбичната система за осъществяване на сексуалния отговор, докато преоптичната зона на хипоталамуса има интегративни функции (1). Ролята на хипоталамуса и на други базални ядра за предизвикване на ерекция при хора е доказано с функционална МРТ (4).

Изследването на пациенти с предполагаема неврогенна лезия на уrogenиталната система изисква неврологичен статус с акцент върху възможни неврологични белези от страна на долните крайници, както и преглед от уролог за изключване на урологично заболяване. Функцията на долните отдели на уринарния тракт се оценява с уродинамични изследвания: скорост на отделяне на урината, остатъчен обем, цистометрия по време на напълване и изпразване на пикочния мехур, видеоцистометрия, измерване на налягането в уретрата, електромиография на мускулите на перинеума (9).

Критичен за планиране на лечението е обемът на остатъчната урина, който може да се измери както след катетеризиране, така и неинвазивно – чрез ултразвукова диагностика. Посредством цистометрия се измерва налягането в пикочния мехур. В стабилен мехур максималното напълване от 400 – 600 mL се постига при налягане до 15 cm воден стълб. При болни с инсуфициенция на уринарното цистометрията показва хиперактивност на детрузора на пикочния мехур, която се проявява с неволни детрузорни контракции по време на фазата на напълване, спонтанни или провокирани. Електромиографското изследване се използва за оценка на инервацията на мускулите на уретралния и аналния сфинктер, както и тези на перинеума. Прекъсването на нервните пътища между моста и сакралните отдели при патологични процеси в гръбначния мозък води до нарушение на координацията на сфинктерната и детрузорната активност. При това състояние, известно като детрузорно-сфинктерна дисинергия, вместо да релаксира, външния сфинктер се контрахира едновременно с контракцията на детрузора. Това води до непълно изпразване на мехура. Сфинктерната ЕМГ може да помогне за ранно диагностициране на множествената системна дегенерация, чийто ранен симптом - инконтиненция на урина е свързан с дегенерация на ядрата на Onuf в сакралните отдели на гръбначния мозък. С ЕМГ на булбокавернозни мускул се изследва функцията на булбокавернозния рефлекс. За оценка на спиналната проводимост между кората и сакралния гръбнак може да се прилага магнитна корона стимулация. При съмнение за патологични процеси в конската опашка и конуса на гръбначния мозък диагностична стойност има магнитно-резонансното изобразяване на тази област.

Нарушение на тазоворезервоарните и сексуалните функции се среща при различни неврологични заболявания: мозъчни инсулти, деменици, епилепсия, Паркинсонова болест, множественна системна дегенерация, множе-

ственна склероза, гръбначномозъчни травми, периферни невропатии.

Проучванията върху функцията на пикочния мехур при болни, прекарвали **мозъчни инсулти** са показали най-често детрузорна хиперрефлексия при уродинамичните изследвания (36). Основните клинични прояви - чести позиви за уриниране и неотложна инконтиненция са по-чести при супратенториални десностранни исхемични инсулти с фронто-париетална или в базалните ганглии локализация, най-често в басейна на предната мозъчна артерия (22). Наблюдават се при 38%-60% от болните с мозъчни инсулти, особено при по-възрастни болни с придружаващи когнитивни нарушения. Нарушенията в уринарното корелират положително с размера на исхемичните лезии, тежестта на парезата в крайниците, както и с честотата на съдовите рискови фактори. С епидемиологични проучвания е установено, че инконтиненцията на урина след прекаран мозъчен инсулт е неблагоприятен прогностичен фактор по отношение на преживяемостта от инсулта и инвалидизирането на болните (41,32). Магнитно-резонансното изобразяване е показало, че нарушения в уринарното като нощни позиви, ретенция или инконтиненция се срещат при исхемични лезии в дорзалните отдели на моста в близост до медиалното парабрахиадно ядро и locus ceruleus (37). Абнормните уринарни симптоми се съчетават със сетивни и дискоординационни нарушения и особено с интернуклеарна офталмоплегия поради близостта на медиалния надлъжен сноп до предполагаемия понтинен център на микцията. Уродинамичното изследване показва при 28% от болните разнообразни мехурни дисфункции: детрузорна хиперрефлексия или арефлексия, затруднена или неинхибирана сфинктерна релаксация.

Причините за настъпване на уринарни смущения при болните с **деменции** са вероятно многофакторни. Клинични проучвания са показали, че позивите за уриниране и инконтиненцията могат да бъдат едни от първите симптоми при съдова деменция (38), докато при болестта с телца на Lewy те се появяват 2 до 4 години след началото на когнитивните нарушения (11,34). Най-късно, 3 до 8 години след началото на заболяването, настъпва инконтиненцията при болестта на Алцхаймер.

Установено е, че нарушението на сексуалните функции, основно на сниженото либидо, се свързва с темпорална **епилепсия**. Въз основа на хормонални изследвания при болни с епилепсия се предполага, че сексуалните дисфункции са резултат от субклиничен хипогонадизъм и че функционалните нарушения в медиалните темпорални структури, основно в амигдалата, модулират хипоталамо-хипофизната хормонална секреция (31). По-нови проучвания са показали допълнително влияние върху тази секреция на някои антиепилептични медикаменти като фенитоин и карбамазепин, с приложението на които се свързва снижение на нивото на биоактивния тестостерон (23).

Смущенията в уринарното са честа проява при късна **паркинсонова болест** (ПБ), когато причината за появата им може да бъде както неврогенна, така и от урологично заболяване (3,35). По-голямо значение имат те при наличие на по-късно проявен умерен паркинсонов синдром, когато насочват диагнозата към множественна системна атрофия. В тези случаи към предизвиканата от дегенерация в ядрата на Onuf слабост на уретралния сфинктер се прибавят непълното изпразване на пикочния мехур поради нарушена в сакралните отдели на гръбначния мозък парасимпатикова инервация и свързаната с невронна лезия в моста детрузорна хиперрефлекс-



сия. Уродинамично потвърдената свърхактивност на детрузора (2) при пациенти с ПБ се дължи на отпадане на инхибиторния ефект на D2 рецепторите в *substantia nigra* върху рефлекс на уриниране (45). Болните се оплакват от чести позиви, често уриниране и неотложна инконтиненция. Смущенията в дефекацията при ПБ се проявява със запек и са обусловени от настъпила при заболяването редуция на допаминергичните миентерични неврони. При някои болни се наблюдават и парадоксални контракции на външния анал сфинктер. Наблюдават се и сексуални нарушения – еректилна дисфункция и преждевременна еякулация.

Поради това, че влошават качеството на живот, тазоворезервоарните и сексуалните нарушения са важен клиничен симптом при **множествена склероза** (27,14,19). Смущенията в уринирането се срещат както в ранните, така и в късните стадии на заболяването в 75 – 80% от пациентите и корелират с неврологичните симптоми при стволови и гръбначномозъчни лезии, основно с интернуклеарна офталмоплегия и с долна паразареза. Оплакванията на болните от чести позиви, често уриниране и неотложна инконтиненция са свързани с детрузорна хиперрефлексия, доказана в 75% от случаите. Другото основно уринарно смущение е детрузорно-сфинктерната дисинергия, проявена с трудно начало на волевото уриниране, колебания и прекъсване на струята на урината, нощна енуреза. Тези прояви съпровождат наличието на остатъчна урина в 50-60%. Влияние върху нарушенията в уринирането оказват и когнитивните нарушения при множествена склероза. По-рядко са смущенията в дефекацията, проявени основно със запек, чиято етиология е мултифакториална: нарушена инервация на дебелото черво и ануса, спаситични мускули на перинеума, намалена двигателна активност и други.

Честотата на сексуалните нарушения при множествена склероза - 60-80%, съвпада с тази на уринарните, но появата им е 9-10 години след началото на заболяването. Еректилната дисфункция кореспондира с пирамидната; по-рядко се срещат спонтанни нощни ерекции.

За разлика от множествената склероза и някои миелопатии (при трансверзален миелит, тропическа спастична паразареза, HIV, гръбначномозъчни тумори и метастази и други), при които заболяването се развива бавно прогресивно, при **гръбначномозъчни травми** смущенията в уринирането настъпват остро (19). Пълното прекъсване на спиналните рефлексии включва и арефлексия на пикочния мехур, която продължава дни до седмици. Обструкцията на изпразването на мехура предизвиква повишение на налягането в него с последващ везикоуретрален рефлукс, хидронефроза, калкулоза, вторични инфекции и риск от бъбречна недостатъчност. Основният проблем при дефекацията след гръбначномозъчни травми е загубата на волевия ѝ контрол. При локализация на травмите над Th 6 контракциите на мехура, дефекацията или манипулации в тазовите органи предизвикват пристъпи на автономна дисрефлексия, протичащи с ексцесивно повишение на кръвното налягане, силно главоболие и висок риск от мозъчен инсулт. Нарушените сексуални функции протичат със затруднена ерекция.

Смущенията на уринирането, дефекацията и сексуалните функции при патологични процеси в областта на **cauda equina** са силно повлияни от придружаващите сетивни нарушения в перинеума и органите в малкия таз (39). Те протичат остро при дискова херния, травма, хематом и имат хроничен ход при първични тумори, абсцеси и стеноза на спиналния канал. Наблюдава се ин-

континенция на урина с непълно изпразване на пикочния мехур, тежък запек, следван от фекална инконтиненция, еректилна дисфункция.

Най-честата невропатия, свързана с нарушение на тазоворезервоарните функции е диабетната. Дисфункцията на пикочния мехур е една от проявите на **диабетната автономна невропатия**, чиято честота достига 80%. Тя може да протича асимптомно, но най-често 8 до 9 години след началото на захарен диабет тип 2 се наблюдават симптомите на затруднено изпразване на мехура с повишено количество резидуална урина и снижен контрактилитет на детрузора. По-нови проучвания показват и проблеми на пълненето на пикочния мехур, проявени с чести позиви за уриниране, особено нощем и неотложна инконтиненция (10). Неврогенната дисфункция на пикочния мехур корелира с възрастта, пророчливостта на захарния диабет, нивото на HbA1C и придружаващи усложнения: диабетна ретинопатия, гастропатия, микроалбуминения, сексуални нарушения. Основно сексуално нарушение е еректилната дисфункция при непроменено либидо (44). Смущенията в дефекацията при захарен диабет се проявяват със запек, диария и аноректална инсуфициенция.

Лечението на смущенията в уринирането са насочени към повлияване на неврогенната инконтиненция и на ретенцията (40,18,43). Основната група медикаменти, посредством които се цели намаляване на контракциите на детрузорния мускул, предизвикани от парасимпатиково холинергично стимулиране на мускариновите рецептори, са антихолинергичните. Медикаменти на първи избор сред тях са Охубутинин (Driptane) и Tolterodine (Detrusitol). Като инхибират контракциите на детрузора, те водят до повишение на капацитета на пикочния мехур и редуциране на оплакванията от чести позиви и често уриниране. Охубутинин може да се прилага и интравезикално чрез система с бавно освобождаване и по този начин се намаляват страничните ефекти на тези медикаменти, предизвикани от повлияване на мускариновите рецептори в други системи на организма: сухост в устата, замайване, замъглено зрение, запек (28). Други медикаменти от тази група са darifenacin, prorivergine, trosiprium chloride. Честото уриниране нощем се повлиява от Desmopressin спрей.

За повлияване на детрузорната хиперактивност се използва още ботулинов токсин А, който при инжектиране в детрузорния мускул инхибира освобождаването на ацетилхолин в нервните окончания (42,26). Има дълготраен ефект - 6 до 12 месеца. При упорита инконтиненция може да се прилага интравезикално и разтвор на sarisaicin или неговият аналог resiniferatoxin, които като селективни невротоксини повлияват немиелинизирани те аферентни С влакна.

При остатъчна урина над 100 ml ефектът на антихолинергичните средства е по-малко успешен и тогава се прибегва до стерилно интермитентно катетеризиране, което може да се извърши в различно време от денонощието в зависимост от нуждите на пациента, но поне два пъти дневно. Възможно е тази манипулация да се съчетае с приема на антихолинергични медикаменти. При резистентност към антихолинергична медикация се опитва имплантиране на екстраурален стимулатор на сакралните нерви, а при гръбначномозъчни травми с пълно прекъсване – стимулатор на нервните коренчета (16).

С прогресирането на двигателните и когнитивните нарушения на болните с неврогенни смущения на пикочния мехур се поставя постоянен катетър. Възможни са и хирургични интервенции: везикотомия с конструиране

на стома за събиране на урината, поставяне на изкуствени сфинктери, цистопластика с повишаване на обема на пикочния мехур.

Лечението на смущенията в дефекацията се осъществява с прием на течности и храна, богата на фибри, плодове, зеленчуци, прием на омекотители на фекалите (рициново масло), на осмотично действащи средства (магнезиеви соли), на стимулиращи чревната перисталтика средства: Senna, Bisacodyl орално или анално (14,30). Диарията се повлиява от Loperamide и други средства. При неповлияване се прибегва до хирургични интервенции: поставяне на стома, корекция на аналния сфинктер и други.

През последните 12 години в лечението на еректилната дисфункция при мъже настъпиха промени в резултат от въвеждането на група перорално активни еректогенни средства, първото от които е sildenafil (Viagra). Медикаментът е фосфодиестеразен инхибитор, който повишава освобождаването на азотен оксид в сонорога савеноса и по този начин предизвиква ерекция. Малкото странични ефекти: главоболие, зачервяване са свързани с вазодилататорните му свойства. Медикаментът е показал благоприятен ефект върху еректилната дисфункция при редица неврологични заболявания, свързани с лезии на базалните ганглии, гръбначния мозък и периферните нерви: Паркинсонова болест (20), гръбначномозъчни травми (21), множествена склероза (17), диабетна невропатия (33). Освен повлияване на еректилната дисфункция, при тези заболявания sildenafil може да оказва и други ефекти. Прилагането му при паркинсонов синдром налага внимание за наличие на множествена системна атрофия, при която sildenafil може да влоши ортостатичната хипотония (25). При множествена склероза с клинични и образни данни за увреждане на гръбначния мозък освен повлияване в 95% на еректилната дисфункция медикаментът подобрява качеството на живот при болните (17). При захарен диабет тип 2 sildenafil подобрява ендотелните функции (12). Показан е ефект и върху мозъчните съдове, като с транскраниална дуплерова сонография и тест със задържане на дишането е установен благоприятен ефект върху мозъчната съдова реактивност (13). Най-нови експериментални проучвания предполагат благоприятен терапевтичен ефект на sildenafil в лечението на мозъчен инсулт, субарахноиден кръвоизлив, деменция, невродегенеративни заболявания посредством повишаване на ангиогенезата и неврогенезата и повлияване на ефектите на азотния оксид и свързания с него цикличен гуанозин монофосфат (15). За лечение на еректилната неврогенна дисфункция могат да се използват още интракавернозно и интрауретрално приложение на alprostadil, локално приложение на кремове с вазодилататорен ефект, вакуумни устройства, протеза на пениса.

Неврогенните тазоворезервоарни и сексуални нарушения влошават качеството на живот на пациентите с неврологични заболявания (17, 26-27). Доброто познаване и ранното откриване на тези нарушения, както и адекватното им лечение ще допринесе за неговото подобряване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersson K E. Neurophysiology/pharmacology of erection. Int J Impot Res, 2001, 13:8-17.
2. Araki I, Kitahara M, Oida T Sc, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: Urodynamic abnormalities and urinary symptoms. J Urol 164, 2000, 5:1640-1643.
3. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 68, 2000, 429-433.

4. Arnov B A, Desmond J E, Banner L L, Glover GH, Polan ML, Lue, TF, Atlas SW. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. Brain 125, 2002, 5:1014-1023.
5. Athwal B S, Berkley K J, Hussain I, Brennan A, Craggs M, Sakakibara R, Frackowiak RS, Fowler CJ. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. Brain 124, 2001, 2:369-377.
6. Blok B F, Sturms L M, Holstege G. Brain activation during micturition in women. Brain 121, 1998, 11:2033-2042.
7. Blok B F, Willemsen A T, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. Brain 120, 1997, 1:111-121.
8. Brady C. Constipation and fecal incontinence. In: Neurologic Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction, eds. C. Fowler, R. Sakakibara, E. Frohman, C. Brady, J. Stewart. The Netherlands, WFN, Elsevier Science B. V., 2001, 27-38.
9. Brady C, Fowler C. Urinary incontinence and retention. In: Neurologic Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction, eds. C. Fowler, R. Sakakibara, E. Frohman, C. Brady, J. Stewart. The Netherlands, WFN, Elsevier Science B. V., 2001, 7-26.
10. Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell A T, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. J Urol. 182, 2009, 6:18-26.
11. Del-Ser T, Munoz D, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. Neurology 46, 1996, 3:682-686.
12. Desouza C, Akhil P, David L, Donald A, Vivian A. Acute and Prolonged Effects of Sildenafil on Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 25, 2002, 8:1336-1339.
13. Diomedes M, Sallustio F, Rizzato B, Ferrante F, Leone G, Spera E, Scarfani M, Bernardi G. Sildenafil increases cerebrovascular reactivity: A transcranial Doppler study. Neurology 65, 2005, 6:919-921.
14. Donze C, Hauteceour P. Urinary, sexual, and bowel disorders in early-stage multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris) 165, 2009, 4:148-155.
15. Farooq M U, Naravetla B, Moore P W, Majid A, Gupta R, Kassab M Y. Role of sildenafil in neurological disorders. Clin Neuropharmacol 31, 2008, 6:353-362.
16. Fowler C, Frohman E. Neurogenic sexual dysfunction in men and women. In: Neurologic Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction, eds. C. Fowler, R. Sakakibara, E. Frohman, C. Brady, J. Stewart. The Netherlands, WFN, Elsevier Science B. V., 2001, 38-50.
17. Fowler C J, Miller J R, Sharief M K, Hussain I F, Stecher V J, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76, 2005, 5:700-705.
18. Fowler C J, Panicker J N, Drake M, Harris C, Harrison S C, Kirby M, Lucas M, Macleod N, Mangnall J, North A, Porter B, Reid S, Russell N, Watkiss K, Wells M. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. Postgrad Med J 85, 2009 5:470-477.
19. Frohman E. Multiple sclerosis (MS), other myelopathies and spinal cord injury (SCI). In: Neurologic Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction, eds. C. Fowler, R. Sakakibara, E. Frohman, C. Brady, J. Stewart. The Netherlands, WFN, Elsevier Science B. V., 2001, 38-50.
20. Giammusso B, Raffaele R, Vecchio I, Giammona G, Ruggieri M, Nicoletti G, Malaguenera M, Rampello L, Nicoletti F. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in elderly depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. Arch Gerontol Geriatr 2002, 8:157-163.
21. Guiliano F, Hulting C, Masry E. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. Ann Neurol 46, 1999, 1:15-21.
22. Gupta A, Taly A B, Srivastava A, Thyloth M. Urodynamics post stroke in patients with urinary incontinence: Is there correlation between bladder type and site of lesion? Ann Indian Acad Neurol 12, 2009, 2:104-107.
23. Harden C L. Sexuality in men and women with epilepsy. CNS Spectr. 11, 2006 9:13-18.
24. Hobday D, Aziz Q, Tacker N, Hollander I, Thompson DG. A study of the cortical processing of ano-rectal sensation using functional MRI. Brain 124, 2001, 2:361-368.
25. Hussain I F, Brady C M, Swinn M J, Mathias C J, Fowler C J. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71, 2001, 3:371-374.
26. Karsenty G, Denys P, Amarengo G, De Seze M, Game X, Haab F, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Saussine C, Soler J M, Schurch B, Chartier-Kastler E. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. Eur Urol. 53, 2008 2:275-287.
27. Khan F, Pallant J F, Shea T L, Whishaw M. Multiple sclerosis: prevalence and factors impacting bladder and bowel function in an Australian community cohort. Disabil Rehabil. 31, 2009, 19:1567-1576.
28. Lazarus J. Intravesical oxybutynin in the pediatric neurogenic bladder. Nat Rev Urol. 6, 2009, 12:671-674.
29. Morrison J, Fowler C, Birder L, Craggs M, de Groat W, Downie J, Drake M, Thor K. Neural control of the bladder. In: Incontinence, eds. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, Paris, Health Publications Ltd, 2005, 363-422.
30. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 15, 2009, 224-232.
31. Murialdo G, Galimberti C, Fonzi S, Manni R, Costelli P, Parodi C, Solinas G P, Amoretti G, Tartara A. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. Epilepsia 36, 1995, 4:360-365.
32. Renate P, Ylva H, Per Hjalmar N, Torgeir B W. Urinary incontinence in stroke: results from the UK National Sentinel Audits of Stroke 1998-2004. Age and Ageing 37, 2008, 3:324-327.
33. Rendell M, Rajfer J, Wicker P, Smith M. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. JAMA 281, 1999, 5:421-426.
34. Ransmayr G N, Holliger S, Schletterer K, Heidler H, Deibl M, Poewe W, Madersbacher H, Kiss G. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. Neurology 70, 2008, 4:299-303.
35. Sakakibara R. Parkinsonian disorders and pure autonomic failure. In: Neurologic Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction, eds. C. Fowler, R.

Sakakibara, E. Frohman, C. Brady, J. Stewart. The Netherlands, WFN, Elsevier Science B. V., 2001, 85-98.

36. Sakakibara R, Fowler C. Brain diseases. In: Neurologic Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction, eds. C. Fowler, R. Sakakibara, E. Frohman, C. Brady, J. Stewart. The Netherlands, WFN, Elsevier Science B. V., 2001, 98-110.

37. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance and the pontine trigeminal lesion: aerodynamic and MRI analyses of vascular cases. J Neurol Sci 141, 1996, 1:105-110.

38. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Urinary function in the elderly with and without leucoaraiosis; in relation to cognitive and gate function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67, 1999, 658-660.

39. Stewart J. Peripheral neuropathies. In: Neurologic Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction, eds. C. Fowler, R. Sakakibara, E. Frohman, C. Brady, J. Stewart. The Netherlands, WFN, Elsevier Science B. V., 2001, 75-85.

40. Verpoorten C, Buyse G M. The neurogenic bladder: medical treatment. Pediatr Nephrol 23, 2008 5:717-725.

41. Wade D, Langton H R. Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. Q J Med 56, 1985, 601-608.

42. Wefer B, Ehlken B, Bremer J, Burgdorfer H, Domurath B, Hampel C, Kutzenberger J, Seif C, Sievert KD, Berger K, Pannek J. Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX((R))) therapy in Germany. World J Urol 2009, Aug 20. [Epub ahead of print]

43. Woderich R, Fowler C J. Management of lower urinary tract symptoms in men with progressive neurological disease. Curr Opin Urol 16, 2006, 1:30-36.

44. Yang C, Bradley W. Treatment of diabetic sexual dysfunction and cystopathy. In: Diabetic neuropathy 2nd ed., eds P Dyck, P. Thomas, Philadelphia, Saunders, 1999, 530-540.

45. Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S. Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1- methyl- 4- penthyl- 1,2,3,5- tetrahydropyridine lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 286, 1998, 228- 233.

*Адрес за кореспонденция:*

*Доц. Ирена Велчева*

*УСБАЛНП "Св.Наум"*

*Ул. "А. Русев" № 1*

*1113 София*

*e-mail: velchevairena@gmail.com*

## Обзор ПРЕГАБАЛИН В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ

Ф. Алексиев<sup>1</sup>, А. Алексиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по неврология УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУА”

<sup>2</sup> Клиника по неврология УМБАЛ „Александровска”

### SUMMARY

Despite the presence of a wide range of antiepileptic drugs, in a large group of patients with epilepsy optimal therapeutic control over the seizures has not been achieved yet. That explains the necessity of developing new anticonvulsive drugs. One example of a recently introduced antiepileptic drug is Pregabalin (trade mark Lyrica) which has shown its effectiveness, as to the efficacy, safety and therapeutic response, in the treatment of partial seizure epilepsies.

**KEY WORDS:** epilepsy, pregabalin, partial seizures.

### РЕЗЮМЕ

Въпреки наличието на широка гама от противоепилептични медикаменти все още не може да се постигне оптимален контрол върху пристъпите при голяма част от пациентите. Това обяснява нуждата от разработването на нови антиконвулсанти. Един такъв съвременен медикамент с антиконвулсивно действие е Прегабалин (търговско наименование Lyrica), който в много проучвания е показал своята ефективност, по отношение на редуция на честотата на пристъпите, безопасността и терапевтичния отговор, в лечението на епилепсии с парциални пристъпи.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** епилепсия, прегабалин, парциални пристъпи.

Работещите в областта на епилепсиите знаят, колко е трудно понякога подбирането на точната индивидуална терапевтична схема при пациентите, страдащи от тази група заболявания. Въпреки наличието на голямо количество противоепилептични медикаменти на пазара – нови и стари – все още е необходимо разработването на антиконвулсанти, които да се доближават колкото се може повече до оптимума, т.е. пълно купирание на епилептичните пристъпи, съчетано с липса на по-сериозни странични реакции. В настоящата статия представяме един от съвременните антиконвулсанти – Прегабалин (ПГБ), който е одобрен за лечение на епилепсии с парциални- и вторичногенерализирани пристъпи.

Ще припомним някои неговни основни характеристики, след което ще направим обзор на литературните съобщения за ПГБ и най-накрая ще споделим собствените си опит с медикамента.

ПГБ [acidum (S)-3-(aminomethyl)-5-hexanoicum] е подобен на своя предшественик Габапентин, но е с по-силен антиконвулсивен ефект. ПГБ се свързва с алфа-2-гемта субединицата на калций-зависимите канали в пресинаптичните невронални мембрани, което води до намален деполяризационно-индуциран калциев инфлукс, с последваща редуция на отделянето на ексцитаторни невротрансмитери.

ПГБ има добър фармакокинетичен профил. Бързо се абсорбира при орално приложение, като не е открита съществена взаимовръзка между поемането на определено количество храна и абсорбцията на ПГБ, въпреки че вероятно то я понижава. Максимална плазмена концентрация се достига около 1 час след приема на медикамента, а стабилно серумно ниво се достига между 24 и 48 часа след неколккратно приложение. Оралната бионаличност на ПГБ е висока, >90%, и е дозово независима. При многократен прием максималната плазмена концентрация е пропорционална на дозата на съответния прием. Плазменият полуживот на медикамента е 6.3 часа, без съществено метаболизиране и се отделя практически непроменен през бъбреците. Поради тази причина е необходима редуция на таргетната доза при пациенти с бъбречна увреда. ПГБ не се свързва с плазмените протеини и не преминава през чернодробния метаболизъм, както и не е индуктор или инхибитор на цитохром P450-ензимната система. Поради това ПГБ има нисък потенциал на взаимодействие с други медикаменти, което е значително предимство в сравнение с по-голямата част от антиконвулсантите. Рутинно мониториране на серумните нива на ПГБ не е необходимо.

В специализираната литература има голям брой съобщения и анализи, коментиращи резултатите от различните клинични изпитания, проведени с ПГБ при пациенти с епилепсия с парциални пристъпи. French и колеги (1) обобщават резултатите от рандомизирано, двойно-

сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово, паралелно-групово клинично изпитание, включващо 453 пациента, проследяващо дозовият отговор при прием на ПГБ по отношение на редуцията на честотата на пристъпите при парциални епилепсии. В проучването пациентите са разделени на 5 групи (плацебо, 50, 150, 300 и 600 мг./г.) във фиксиран двукратен прием на ден, без титрация на дозите. Ефикасността на медикамента е оценявана на базата на 50% или повече редуция на честотата на пристъпите в сравнение с началния период. Резултатите показват, че повече от 50% редуция на пристъпите се наблюдава съответно при 14% (плацебо-група), 15% (50 мг./г.), 31% (150 мг./г.), 40% (300 мг./г.) и 51% (600 мг./г.) от пациентите. Групите, приемали 150, 300 и 600 мг./г. са били с по-добър дозово-зависим терапевтичен отговор. Преустановяване на лечението поради странични реакции се отчита съответно при 5% (плацебо), 7% (50 мг./г.), 1% (150 мг./г.), 14% (300 мг./г.), и 26% (600 мг./г.) от изследваните. В обзорна статия на Brodie (2) се анализира ефективността и безопасността на ПГБ като добавъчна терапия при пациенти с парциална епилепсия, с или без вторична генерализация, на базата на три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, включващи 1052 пациента. Дизайнът на проучванията включва поне 6 пристъпа в 8-седмичен начален (baseline) период, като 73% от пациентите са били на политерапия с два- а 23% с три други противоепилептични медикамента. В първата студия пациентите са получили ПГБ във фиксиран дозис 50, 150, 300 и 600 мг./г. в двукратен дневен прием, без титрация. Във второто и третото проучване е имало 1 седмица титрационен период до достигане на дози 150-600 мг./г. в три приема (второто проучване) и 600 мг./г. в два приема и 600 мг./г. в три приема (третото проучване). Нивото на терапевтичен отговор (responder rate) е било дефинирано като процент на пациентите с редуция на пристъпите равна на, или повече от 50%. При прием на 600 мг./г. ПГБ терапевтичният отговор е достигал 50%. В ефективната терапевтична доза (150-600 мг./г.) в последните 28 дни от приема на ПГБ свободни от пристъпи са били 3-17% от пациентите, без разлика дали приемът е бил два или три пъти на ден.

Само малка част (5%) от пациентите са преустановили приема на медикамента преждевременно поради липса на ефективност. Страничните явления са били с лек или среден интензитет. Авторите Ryvlin, Perruca и Rheims (3) правят метаанализ на общо 8 проучвания върху ефикасността и безопасността на ПГБ. Четири от тях са двойно-слепи, плацебо-контролирани ( $n = 1396$ ) и останалите четири са дългосрочни, отворени (open label) проучвания ( $n = 1480$ ). Три от тях с дозово-фиксиран прием (150-600 мг./г.) са показали 14% и 51% зависимост между доза и отговор. Потискането на пристъпите се е получило средно два дни след началото на приема. Най-често описаните нежелани странични явления, свързани с ЦНС са включвали замаяност, сънливост, атаксия и умора с лек или среден интензитет и изглежда са дозово-зависими. В дългосрочните клинични изпитания се наблюдава увеличение на телесното тегло при 24% от пациентите. Поносимостта на ПГБ е била значително по-голяма в проучванията с променлив дозов режим (в границите на 150-600 мг./г.), отколкото при тези с фиксиран дозов режим (600 мг./г.), без титрация на дозата. Също така в дългосрочните студии (над 4 години) не се наблюдавала загуба на ефикасността на медикамента. В последната година на дългосрочните проучвания 3.7% от пациентите са били в безпристъпен период.

В мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, проведено от Veudoun (4) и колектив, се анализира ефикасността, поносимостта и безопасността на ПГБ като добавъчно лечение при парциални епилепсии. Проучването е с дизайн проспективна 8-седмична начална фаза, последвана от 12-седмичен двойно-сляп период на прием на плацебо или 600 мг./г. ПГБ в дву- или тридневен прием. Резултатите показват редуция на честотата на пристъпите при 53% от пациентите, приемали ПГБ два пъти дневно и при 44% от тях, приемали медикамента три пъти дневно. При плацебо-групата е била отчетена редуция само при 1% от изследваните. Най-честите описани странични явления са замаяност, сънливост и атаксия. Друго двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено от Elger и колектив (5) оценява разликата в ефикасността на ПГБ в променлив и фиксиран дозов режим на прием. На фиксирана доза ПГБ (600 мг./г.) в двудневен прием са били 137 пациента. На променлива доза – 131 пациента, съответно 150 и 300 мг./г. за 2 седмици всеки; 450 и 600 мг./г. за 4 седмици всеки, в двудневен прием, за общ период от 12 седмици. Дозата е била фиксирана след достигане на 4-седмичен безпристъпен период. Два гозови режима (фиксиран и променлив) показват значителна редуция на честотата на пристъпите в сравнение с плацебо-групата. Съответно при 49.3% от пациентите на фиксирана- и 35.5% при тези с променлива доза ПГБ, срещу 10.6% редуция при тези на плацебо. Процентът на пациентите, преустановили лечението с ПГБ поради нежелани странични явления е както следва: 6.8% за плацебо-групата, 32.8% за тези на ПГБ с фиксирана доза и 12.2% за тези с променлива доза. Пациентите на фиксирана доза ПГБ са отпадали по-бързо поради по-изразени странични реакции от тези от другите изследвани групи пациенти.

Gil-Nagel Rein и Gomez-Alonso (6) обобщават резултатите от три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, мултицентрови проучвания, включващи 1052 пациента с парциална епилепсия, които приемат ПГБ като монотерапия в дози 150-300 мг./г. в дву- или трикратен дневен прием. Установеният процент на редуция на честотата на пристъпите варира между 43.5 и 51%. Пълно потискане на пристъпите се наблюдава при 12% от пациентите, приемали ПГБ в доза 600 мг./г. Най-честите странични реакции са били замаяване, сънливост и атаксия. Преустановяване на лечението поради странични реакции е било при 15.3% от пациентите, приемали ПГБ в сравнение с 5.5% в плацебо-групата. В обзорно съобщение на Namandi и Sander (7) се коментират резултатите от 3 мултицентрови, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, включващи пациенти с резистентна парциална епилепсия, като резултатите показват, че 31-51% от пациентите са показали 50% редуция на честотата на пристъпите. Най-честите странични ефекти са били замаяване, сънливост и атаксия. Покачване на телесното тегло е описано като страничен ефект при 14% от пациентите, които са били на най-високата доза от 600 мг./г. Не са установени идиосинкратични странични реакции.

Статистическият анализ на 4 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, паралелно-групови проучвания, направен от Ramsay и колектив (8), проследява времето, необходимо за потискане на пристъпите при лечение с ПГБ във фиксиран дозис 150-600 мг./г. Най-бързо потискане на пристъпите е настъпило на втория ден от започване на терапията при доза 600 мг./г., като след 8-мия ден от приема не се наблюдава сигнификант-

на разлика между различните дневни дози ПГБ. Briggs и колеги (9) установяват значителна редукция на честотата на вторичногенерализираните тонично-клонични пристъпи при пациенти на доза 600 мг./г.

Представяме нашия опит с медикамента за периода 06.2008 – 02.2010г. на базата на проследяване на 25 пациента с терапевтично резистентна епилепсия с комплексни парциални и вторичногенерализирани тонично-клонични пристъпи. Критериите за подбор са най-малко 4 пристъпа месечно при лечение с комбинация от най-малко 3 противоепилептични медикамента през последните 4 години. Давността на заболяването варира от 14 до 37 години при отделните пациенти. Етиологията на заболяването е неизяснена при 6 от пациентите, при останалите се установяват родова травма при 3 случая, тежки неонатални инфекции с ранно начало на пристъпите – от 2-я ден след раждането до 2 месеца след него в 3 от случаите, менингити и менингоенцефалити в детската възраст при 4 от случаите, фебрилни конвулсии - при 3, тежки черепномозъчни травми с продължителна кома - при 2, оперативни интервенции на главния мозък - при 4. При един от пациентите с епилептични пристъпи, появили се по време на острия период на менингоенцефалит и персистирали след това, няколко години по-късно е предприета и неуспешна неврохирургична интервенция за купиране на пристъпите – субтотална калозотомия.

Резултатите от нашето проучване показват пълно купиране на пристъпите при 11 от болните, частично – 50% и повече редукция на пристъпите – в 12 от случаите и без ефект (релапс след 12 дневен светъл период след достигане на таргетната доза) – при 1 от случаите. Независимо от доброто повлияване на пристъпите, в 1 от случаите, лечението е преустановено самоволно от пациентката, поради появата на нежелани странични ефекти.

Трябва обаче да се отбележи, че ПГБ е добавян при всички болни към предписаната до момента комбинация от противоепилептични лекарства, като едва на по-късен етап от лечението, в някои от случаите с пълно потискане на пристъпите, е предприемано изтегляне на някои от медикаментите от терапевтичната схема.

ПГБ при нашите болни е титриран, за избягване на нежелани странични ефекти, от 75 мг. с покачване на дозата през 5 дни до достигане на таргетната доза – от 300 до 600мг. Нашите впечатления са, че ефектът от медикамента определено е дозово зависим, но на този етап от проучването не можем да направим категорични заключения, предвид малкия брой пациенти и сравнително кратките срокове на наблюдение, някои от тях под 6 месеца, което не изключва появата на релапс на пристъпите в по-късни етапи от лечението.

ЛИТЕРАТУРА

1. JA, Kugler AR, Robbins JL, et al: Dose-response of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology 2003 May;60(10):1631-7.
2. Brodie MJ: Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. Epilepsia 2004;45 Suppl 6:19-27.
3. Ryvlin P, Perucca E, Rheims S: Pregabalin for the management of partial epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat 2008 Dec;4(6):1211-24.
4. Beydoun A, Uhtman BM, Kugler AR, et al: Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. Neurology 2005 Feb;64(3):475-80.
5. Elger CE, Brodie MJ, Ahn H, et al: Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2005 Dec;46(12):1926-36.
6. Gil-Nagel Rein A, Gomez-Alonso J: Clinical experiences with pregabalin in the treatment of focal epilepsies. Rev Neurol 2005 May;40(10):609-13.
7. Hamandi K., Sander JVV: Pregabalin: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy. Seizure 2006 Mar;15(2):73-8.
8. Ramsay RE, Perruca E, Robbins J, et al: Rapid onset of seizure suppression with pregabalin adjunctive treatment in patients with partial seizures. Epilepsia 2009 Aug;50(8):1891-8.
9. Briggs DE, Lee CM, Spiegel K, et al: Reduction of secondarily generalized tonic-clonic (SGTC) seizures with pregabalin. J Epilepsy Res 2008 Nov;82(1):86-92.

*Д-р Филип Алексиев*  
*Клиника по неврология*  
*УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”*  
*ул. „Бяло море” № 8*  
*София, 1527*  
*e-mail: fil.alex@hotmail.com*

*Доц. д-р Александър Алексиев, дм.*  
*Клиника по неврология*  
*УМБАЛ „Александровска”*  
*ул. „Св. Георги Софийски” № 1*  
*София, 1431*  
*e-mail: doc\_alexiev@yahoo.com*

## Обзор ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ И МАТЕМАТИЧНО МОДЕЛИРАНЕ НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

А. Александров<sup>1</sup>, М. Даскалов<sup>2</sup>, В. Даскаловска<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт по биофизика, Българска Академия на Науките, София,

<sup>2</sup> УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУА”, Клиника по неврология, София

<sup>3</sup> Клиника по неврология, Медицински факултет, Скопие

SUMMARY

EXPERIMENTAL INVESTIGATION AND MATHEMATICAL MODELLING OF MULTIPLE SCLEROSIS

A.S. Alexandrov, M. P. Daskalov, V. Daskalovska

Multiple sclerosis is an autoimmune, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system, usually leading to early disablement in young adults.

The aim of this review is described investigation of patients with multiple sclerosis through experimental investigation and mathematical modelling.

KEY WORDS: multiple sclerosis (MS), experimental and mathematical model, CNS

РЕЗЮМЕ

Множествената склероза е аутоимунно, възпалително, демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, обикновено водещо до ранна инвалидизация в млади пълнолетни хора.

Целта на този обзор е да опише изследването на пациенти с множественна склероза чрез експериментални

модел и математично моделиране.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** множествена склероза (МС), експериментален и математичен модел, ЦНС.

През 1933 Rivers и съпр. (1) показват, че имунизацията на чувствителни животни с мозъчна тъкан може да предизвика остър или хроничен енцефаломиелит, който в зависимост от изследвания модел, може да бъде свързан с екстензивната първична демиелинизация в централната нервна система (ЦНС). Експерименталният остър или хроничен енцефаломиелит, който е подобен на остър пристъп на множествена склероза (МС), е бил наблюдаван също при хора автосенсибилизиращи с тъкан от ЦНС (2), или след имунизация с ваксина от заек, която съдържа остатък от мозъчна тъкан. В зависимост от имунизацията вид и моделът на демиелинизация може да се наблюдава различен ход на експерименталния енцефаломиелит.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ И ВИРУСНИ МОДЕЛИ

Острият автосенсенсibilизиращ енцефалит е едностранен модел на експериментален автосенсенсibilизиращ енцефаломиелит (ЕАЕ). Животните се сенсibilизират с единични дози антиген от ЦНС заедно с адювант. Болестта започва между осмия и петнадесетия ден след имунизацията, има имуноген остър монофазен ход и се отличава с интензивно възпаление (3). Демиелинизацията е присъща на по-късните стадии (от дванадесетия до двадесетия ден на сенсibilизацията) и е ограничена в малки перивенозни области. През следващите дни възпалителната реакция спира и демиелинизираните влакна се възстановяват цялостно, т.е. настъпва цялостна ремиелинизация. Моделът е много подобен с човешкия акутен дисеминиран левкоенцефаломиелит.

Съществуват различни хронични модели на автосенсенсibilизиращ енцефаломиелит при различни животински видове като мишки, гризачи, морски свинчета, зайци и маймуни. Днес най-често е използван моделът на хроничен ремитентен ЕАЕ при морски свинчета, мишки и плъхове.

През последните години вирусолозите са опитват да предизвикат демиелинизация при експериментални животни посредством вирус, която би била подобна с тази, предизвикваща МС по клинични, невропатологични и имунологични характеристики. Основно се различават три големи групи вирусно индуцирани демиелиниращи болести по отношение на начина по който те се получават (4):

- Директна цитотоксична инфекция на олигодендроцитите с вирус.
- Неклетъчна инфекция на олигодендроцити, която води до постоянна изява на неоантиген получен от вирус в или на олигодендроцитите.
- Транзиторна инфекция на олигодендроцитите или молекулярна мимикрия.

Тези механизми са фундаментални, трудни за различаване при някои болести на човека или при експериментално предизвикани, вирусно демиелиниращи болести.

Най-значими модели на вирусно предизвикани възпалителни демиелиниращи болести са следните:

- Вирусният енцефаломиелит на Theiler е предизвикан от вирус, който принадлежи към класа на Пикорна вируси (5). Други автори са описали присъствието на вирус в олигодендроцитите и техните израсътци (6). Началната степен на демиелинизацията е свързана с „везикуларна дизрупция“ на миелина и миелиновото оголване. В хода на болестта

лезиите много приличат на онези, които се откриват при хроничните модели на автосенсенсibilизиращ енцефаломиелит.

- Кучешки енцефаломиелит (canine distemper) е индуциран от парамиксо вирус, който прилича на морбилния вирус. Болестта при кучетата най-често се проявява с менингит. Патологично се характеризира с деструктивни лезии, които са разположени в близост до плаките на демиелинизация. В по-късен стадий на болестта, в нейния подостър или хроничен вариант, доминира селективната първична демиелинизация. Тя може да бъде предизвикана директно от вируса, който разрушава олигодендроцитите.
- Друг вирусен индуциран модел на демиелиниращо заболяване е предизвикано от Visna и Herpes simplex virus (7).

Експерименталните модели са от клинично значение за изследванията на МС. Почти всички клинични и имунологични проучвания са направени въз основа на експериментални изследвания на моделите на автосенсенсibilизираща и вирус индуцираната демиелинизация. Знанията получени от основните невробиологични и имунологични публикации относно възпаленията, демиелинизацията и ремиелинизацията са основание за интерпретация на структурните промени при МС патологията, включвайки възпаленията, демиелинизацията, ремиелинизацията, глиозата и васкуларните промени.

Моделите на МС автосенсенсibilизиращ енцефаломиелит и вирус индуцираната възпалителна демиелинизация имат подобни клинични, патологични и имунологични характеристики на човешките възпалителни, демиелиниращи заболявания, включително и МС. Моделите позволяват проучване на различни етапи от патогенезата на болестта и прилагането на нови диагностични техники и терапевтични стратегии.

Въпреки това нито един от моделите не описва всички аспекти на МС. Ето защо при интерпретиране на резултатите не следва получените данни да се пренасят директно към заболяванията при човека. Експерименталните изследвания обаче са единственият начин за изясняване патогенезата на МС и за тестване на нови лечебни стратегии.

### НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕТОДИ

При поставянето на диагноза МС особено важни са също и неврофизиологичните методи.

Евокираните потенциали (ЕП) са електрични потенциали, получени при кратка специфична стимулация. В началото на заболяването ЕП спомогат за поставяне на диагнозата и дават сведения за дисеминацията на лезиите в пространството. Чрез тях е възможно да се открият прояви преди пациента да има съответните оплаквания и клинични симптоми. Изследванията на ЕП могат да разкрият отделните лезии, локализиращи в пространството като абнормно забавяне на електричните импулси.

Най-често използвани ЕП при пациенти с МС са зрителните, слуховите, соматосензорните и моторните, с които се изследват зрителни, сетивни и слухови пътища на различни нива, както и пирамидните пътища. Приблизително 75% от пациентите с МС показват абнормни зрителни ЕП, независимо от това дали имат или не анамнеза за клинично изразен оптичен неврит. Методът на измерване на зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) е въведен от Halliday и съпр. (8).

Зрителните евокирани потенциали са особено ценни и поради възможността да се открият клинично неизявени лезии, което е от значение при поставяне на диагнозата.

При 40% от пациентите с МС соматосензорните евокирани потенциали са патологични, въпреки че тези пациенти никога не са имали сетивни симптоми или признаци. Трябва да се отбележи, че соматосензорните евокирани потенциали са чувствителни, но не са специфични за МС.

Моторните евокирани потенциали (МЕП) позволяват да се измерва скоростта на провеждане по двигателните пътища от кората до горните крайници и много по-трудно до долните крайници. Обикновено стимулацията е магнитна.

#### ЯДРЕНО-МАГНИТЕН РЕЗОНАНС

Ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) е техника, която дава възможност на клинициста да получи информация за вътрешната структура на тялото, която до сега се получаваше само чрез инвазивни техники. Множествената склероза е заболяване, при което ЯМР през последните години получи най-голямо приложение. През 1980 г., с въвеждането на ЯМР започва революцията в изследване на изображения в медицината. Тази техника дава томографски образи с голяма разделителна способност на тъканите.

Ядрено-магнитният резонанс допринесе много за разбирането на МС, в смисъл на нейната патогенеза, динамиката на патологичния процес и много спомогна за поставянето на точна диагноза. Ядрено-магнитният резонанс има голямо значение и при определянето на ефективността на провежданото лечение, особено при преценка на ефекта от лечението върху активността на болестта.

Ядрено-магнитният резонанс показва разпръснати лезии в бялото мозъчно вещество на ЦНС във времето и пространството, използвайки различно време на релаксация (T1/T2) (където, T1 - времето, което е константно за възстановяване на магнетизацията в посока лонгитудинална на магнитното поле и T2 – времето, което е константно за отслабване на магнетизацията в плоскостта, перпендикулярна на магнитното поле), серийно снимане и увеличаване на контрастна по време на снимането (9-13). С ЯМР могат да се открият скрити клинични лезии, т.е. броят на откритите лезии с ЯМР е 5-10 пъти по-голям от броя на клиничните пристъпи.

#### ПОЗИТРОННО-ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ

Позитронно-емисионната томография също може да се използва при МС за да се покаже използването на кислорода от мозъка и церебралния кръвен поток, които са редуцирани както в сивото, така и в бялото мозъчно вещество на мозъка при пациенти с МС. Позитронно-емисионната томография е показателна за изследване на кортикалните функции при МС, особено при сравнение с когнитивните промени при пациента.

#### ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ

Друг метод, който се прилага много успешно при пациенти с МС е транскраниална магнитна стимулация (ТМС) (14). При МС, лезиите са в бялото мозъчно вещество, което са с различна давност и с различна локализация и често засягат както кортико-нуклеарното, така и кортико-спиналното провеждане. Различни абнорманетети могат да се установят с ТМС, които са свързани

с демиелинизацията и аксоналната зазуба. През 1985 г. Barker et al., (15) за първи път прилагат директно транскраниална магнитна стимулация (ТМС), чрез която по нов начин става изследването на двигателния контрол и моторната функция.

Прилагайки магнитна стимулация на главния и на гръбначния мозък са получени моторни евокирани потенциали (МЕП) (16-21) 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 (22-23). Като правило, при отвеждане на такива потенциали, се използват повърхностни електроди и се измерва амплитудата и латенцията на МЕП.

#### МАТЕМАТИЧНО МОДЕЛИРАНЕ

През последните години се наблюдава повишен интерес към изучаване на множествената склероза чрез математично моделиране, потвърждение на което е базата данни на PubMed (<http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/>). До момента в базата данни има над 2500 заглавия по проблема на множествената склероза и математичното моделиране (multiple sclerosis и mathematical model). Първата работа по математично моделиране на МС е от 1965г. на Schumacker et al., (24).

Необходимостта от многостранно изучаване на явленията, тяхната сложност, високата цена на апаратурата и химикалите, налагат планиране на експериментите и осъществяване на икономични изследвания. Един от начините, чрез които може да се осъществи планиране на експериментите, е математичното моделиране. За целта при изработването на модела се изисква наличие както на допълнителен експериментален материал, така и определен опит и интуиция от страна на специалистта.

Според Павлидис (25) всеки модел трябва да притежава две съществени свойства:

- да обобщава съществуващите в момента експериментални данни по такъв начин, че да описва физическата система компактно
- да предсказва победението на системата в нови условия.

Когато експерименталните и моделните резултати се различават съществено, тогава се подбират нови параметри в математичния модел, докато се получи добро съвпадение между експерименталните и моделните резултати.

В редица публикации (26-47) се предлагат математични модели описващи различни етапи и параметри характерни за множествената склероза.

#### 1. ФРАКТАЛЕН МОДЕЛ НА ESTEVAN ET AL., 2007

Фракталът е обект с госта сложна форма, получен в резултат на прост интеракционен цикъл. Интеракционността и рекурсивността определят такива свойства на фракталите като самоподобие – отделните части приличат на целия фрактал. Фракталите са геометрични обекти с дробна размерност. Човекът представлява много сложен фрактален обект. Ясни примери за фрактални форми се откриват във физиологията: дихателната, кръвоносната и нервната системи са характерни примери за фрактална архитектура. Невроните също имат фракталоподобна структура. Ако се разгледа под микроскоп неврона, може ясно да се видят излизащите

от тялото на клетката асиметрични разклонени израстъци – дендрити. При по-голямо увеличение се наблюдават по-малки разклонения и т.н.

В модела на Esteban et al., (38) фракталното измерение (fractal dimension – FD) е количествен параметър, който характеризира морфометричната нестабилност на сложен обект. Целта на авторите е да преценят полезността чрез анализ на FD измерването на абнормното бяло вещество със стандартно магнитно резонансно изображение при пациенти с МС, особено за откриване на невидимо бяло вещество. Авторите намират, че при пациентите с МС има значително намаление на FD в цялото бяло вещество в мозъка, но сравнение с това при здрави лица. Така, FD може да се ползва, като полезен маркер за различни нарушения в ЦНС при пациенти с МС. Подробности за метода на FD анализа и неговото приложение може да се намери в работата на Zhang et al., (37).

### 2. МАТЕМАТИЧЕН МОДЕЛ НА KRISHNA ET AL., 2008

Математичният модел на Krishna et al. (39) е изчислителен модел, за оценка динамиката на лезиите в мозъка при МС чрез физическа мрежа. Последната съдържа два елемента: пространство за разпространение на патологични процеси, причиняващи нарушения и клетъчна смърт, водеща до дегенерация на неврона и генериране на тревожен сигнал от увредените клетки. Тези сигнали водят до активиране на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). Симулационни резултати с набор от геометрична мрежа показват, че моделът на Krishna et al. (39), е в състояние да описва нарастваща лезия и задържане. Моделните резултати показват динамична сложност с голяма чувствителност към началните условия. Дългосрочната цел на тяхното изследване е извеждане на модел на болестно състояние, който да се използва за терапевтични стратегии при това заболяване, като дава оценка за мрежовия модел и динамиката на лезиите при МС.

Моделът на Krishna et al., (39) има за основа математичния модел, разработен от Smirnova и Stepanova, (48) в две променливи, които представляват концентрация на тъканни клетки и имунни клетки (лимфоцити). Ключовите елементи в модела на Krishna et al., (39) са патологичен процес, който причинява клетъчни загуби и програмирана клетъчна смърт.

### 3. МАТЕМАТИЧЕН МОДЕЛ НА GOODIN, 2009

Математичният модел на Goodin (44) за патогенезата на МС включва околната среда и генетичните фактори в причинна схема, която да обясни някои от последните промени в епидемиология на МС (например, увеличаване на болестите, както и регионалните различия в еднородни близнаци).

Този модел предполага, че генетичната чувствителност е най-важният фактор, определящ патогенезата на МС. Над 99% от хората в развиващите се страни са генетично неспособни да развият МС, въпреки, че са подложени на факторите на околната среда. За участието на специфични гени в МС-чувствителност понастоящем има доста скромни доказателства. Така, въпреки че HLA DRB1\*1501 е определен генетичен маркер за МС-чувствителност (присъстващ в над 50% от северните популации на МС пациентите), само около 1% от хората с този алел са генетично податливи на начална МС. Нещо повече, тъй като генетичната чувствителност изглежда толкова сходна в цяла Северна Америка и

Европа, главно екологичните различия определят регионалните особености в болестните характеристики. Освен това, въпреки че 75% от МС-пациентите са жени, 60% от мъжете е по-вероятно да бъдат генетично податливи, отколкото жените. Мъжете развиват МС при по-ниски нива на излагане на факторите на околната среда, отколкото жените. Напоследък обаче се наблюдава по-голяма податливост на жените към промените в околната среда. Това се обяснява не само с промяната в сексуалните отношения, но и с повишената забоеваемост (например: в Канада има увеличение с минимум 32% през последните 35 години). Екологичният риск изглежда е резултат от три последователни компонента на околната среда (раждането, детството и зрялата възраст). Предлага се и други два фактора - недостига на витамин D и Epstein-Barr вирусната инфекция. Значението на този модел за МС патогенезата е, че, когато терапевтичната стратегия е явна и е предначертана да прекъсва един или повече от тези фактори, това води до значително намаляване или премахване на болестите в бъдеще. Моделът е приложен и за други тежки заболявания при човека (44).

### 4. МАТЕМАТИЧЕН МОДЕЛ НА PHILLIPS И STUIFBERGEN, 2009

В модела на Phillips и Stuijbergen, (45) се използва общодостъпна статистическа техника за анализ на мултивариантни данни в социалните науки. Тези структурни уравнения моделират (Structural equation modeling = SEM) подходящо и други процеси от клинични области (49-50). SEM е подходящ за модели, които поставят комплексна оценка на пряко и косвено влияние на няколко променливи върху една или повече величини. А biosocial модел (общ за терапевти, използва модел на поведенческа терапия за лечение) за оценка на уврежданията и инвалидността от SEM. Използването на SEM в модела изследва възможностите за предсказване на инвалидността (въз основа на възраст, образование, продължителност на болеста, както и икономическа адекватност, функционални ограничения, депресивни симптоми и социално подпомагане) при жени с множествена склероза и жени с fibromyalgia синдром (FMS). Моделът разкрива връзката между депресивните симптоми и социалното подпомагане, като обяснява наличието на съществена разлика в инвалидността при жените с FMS и при жените с МС. Социалното подпомагане и депресивните симптоми медируют ефекта на функционалните ограничения за хората с увреждания. Заключението на авторите на модела е, че промяната в характеристиките могат да подобрят терапевтичните резултати на биосоциално ниво.

В заключение може да се каже, че експерименталното изследване и математичното моделиране се допълват при диагностицирането на множествената склероза и спомагат за разкриване на нови черти на това заболяване.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP. Observation on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J Exp Med* 1933; 58: 39-53.
2. Seitelberger F, Jellinger K, Tschabitscher H. Zur Genese der akuten Entmarkung-enzephalitis. *Wien Klin Wochenschr* 1958; 70: 453-459.
3. Alvord EC. Acute disseminated encephalomyelitis and allergic neuroencephalopathies. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. New York, NY: Elsevier. 1970; 9: 500-571.
4. Wisniewski HM, Keith AB. Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis-an experimental model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1977; 1: 144-148.
5. Lipton HL, Friedman A. Purification of Theiler's murine encephalomyelitis virus and analysis of the structural virion polypeptides: Correlation of polypeptide profile with virulence. *J Virol* 1980; 33: 1165-1172.
6. Knobler RL, Rodriguez M, Lampert PW, Oldstone MBA. Virologic models



- of chronic relapsing demyelinating disease. *Acta Neuropathol* 1983(Suppl) 9: 31-37.
7. Dal Canto MC, Rabinowitz SG. Experimental models of virus induced demyelination of the central nervous system. *Ann Neurol* 1982; 11: 109-127.
  8. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*. 1972; 1 (7758): 982-985.
  9. Paty DW, McFarlin DE, McDonald WI. Magnetic resonance imaging and laboratory aids in the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 3-5.
  10. Paty DW. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow up of patients with multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci*. 1992; (Suppl 2): 125-131.
  11. Paty DW. Magnetic resonance in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1993; 6: 202-208.
  12. Truyen L. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. A review. *Acta Neurol Belg* 1992; 94: 98-102.
  13. Filippi M, Miller DH. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis and monitoring of the treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 178-186.
  14. 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.
  15. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107.
  16. Kossev A, Siggeklow S, Kapels H, Dengler R, Rollnik JD. Crossed effects of muscle vibration on motor-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:453-456.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Rollnik JD, Schubert M, Dengler R. Subthreshold prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces motor cortex excitability. *Muscle Nerve* 2000b; 23: 112-114.
  20. Rollnik JD, Siggeklow 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.
  21. 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.
  22. Van der Kamp W, Zwinderman AH, Ferrari MD, van Dijk JG. Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1996; 13 (2): 164-71.
  23. 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.
  24. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965; 122 :552-568.
  25. Паблиус Т. "Математические модели" във Биологические ритмы (Ю. Ашоффа, ред.) Москва. "Мир" 1984; том I, 70.
  26. Mackay IR, Carnegie PR, Coates AS. Immunopathological comparison between experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Clin. exp. Immunol*. 1973; 15: 471-482.
  27. Schauf CL, Davis FA. Impulse conduction in multiple sclerosis: a theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1974; 37: 152-161.
  28. Waxman SG, Brill MH. Conduction through demyelinated plaques in multiple sclerosis: computer simulations of facilitation by short internodes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1978, 41, 408-416.
  29. Lewin R. Promising animal model for MS. *Science*. 1983; 221(4618):1364.
  30. Fleming JO. Animal models of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1985; 60(7): 490-492.
  31. Halper J. The functional model in multiple sclerosis. *Rehabil Nurs*. 1990; 15(2): 77-85.
  32. Bradl M, Linington C. Animal models of demyelination. *Brain Pathol*. 1996; 6(3): 303-311.
  33. Amor S, Layward L, van Noort JM. Multiple sclerosis: modelling the future. The Multiple Sclerosis Society of Great Britain and Northern Ireland Conference: Frontiers in Science and Patient Care Disease Management. *Mol Med Today*. 1998; 4(8): 328-330.
  34. Sormani MP, Molyneux PD, Gasperini C, Barkhof F, Youssry TA, Miller DH, Filippi M. Statistical power of MRI monitored trials in multiple sclerosis: new data and comparison with previous results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66(4): 465-469.
  35. Ebers G. Modelling multiple sclerosis. *Nat Genet*. 1999; 23(3): 258-259.
  36. Beeton C, Wulff H, Barbara J, Clot-Faybesse O, Pennington M, Bernard D, Cahalan MD, Chandy KG, Beraud E. Selective blockade of T lymphocyte K(+) channels ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis, a model for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(24): 13942-13947.
  37. Zhang L, Liu JZ, Dean D, Sahgal V, Yue GH. A three-dimensional fractal analysis method for quantifying white matter structure in human brain. *J Neurosci Methods*. 2006; 150(2): 242-253.
  38. Esteban FJ, Sepulcre J, de Mendizabal NV, Goni J, Navas J, de Miras JR, Bejarano B, Masdeu JC, Villoslada P. Fractal dimension and white matter changes in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2007; 36(3): 543-549.
  39. Krishna Mohan, T. R., Sen S., Ramanathan M. A Computational Model for Lesion Dynamics in Multiple Sclerosis of the Brain. *International Journal of Modern Physics E*. 2008; 17(5): 930-939.
  40. Wekerle H. Lessons from multiple sclerosis: models, concepts, observations. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 Suppl 3:iii: 56-60.
  41. Mandel M, Betensky RA. Estimating time-to-event from longitudinal ordinal data using random-effects Markov models: application to multiple sclerosis progression. *Biostatistics*. 2008; 9(4):750-764.
  42. Olsson T, Hillert J. The genetics of multiple sclerosis and its experimental models. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(3): 255-260.
  43. Torkildsen O, Brumborg LA, Myhr KM, Bo L. The cuprizone model for demyelination. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2008; 188: 72-76.
  44. Goodin DS. The Causal Cascade to Multiple Sclerosis: A Model for MS Pathogenesis. *PLoS ONE* 2009; 4(2): e4565. doi:10.1371/journal.pone.0004565.
  45. Phillips LJ, Stuijbergen AK. Structural equation modeling of disability in women with fibromyalgia or multiple sclerosis. *West J Nurs Res*. 2009; 31(1): 89-109.
  46. Welsh CJ, Steelman AJ, Wentao M, Young CR, Storts R, Welsh, Jr TH, Meagher MW. Neuroimmune Interactions in a Model of Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation: Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2009; 1153: 209-219.
  47. Merrill JE. In vitro and in vivo pharmacological models to assess demyelination and remyelination. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(1): 55-73.
  48. Smirnova OA, Stepanova NV. Mathematical model of autoimmunity. *Biofizika* 1975; 20: 1095-1098.
  49. McDonald, R. P., & Ho, M. R. Principles and practice in reporting structural equation analyses. *Psychological Methods*, 2002; 7: 64-82.
  50. Peek, K. M. Structural equation modeling and rehabilitation research. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2000; 79: 301-309.

*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 или alex@bio.bas.bg*

## Оригинални статии

# ВЗАИМОВРЪЗКА НА ИНТИМА-МЕДИЯ КОМПЛЕКСА НА КАРОТИДНАТА АРТЕРИЯ И ГЛЕЗЕН-РЪКА ИНДЕКСА ПРИ АСИМПТОМНА ТЕЖКА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

<sup>1</sup>Людмила Владимирова-Китова, <sup>2</sup>Димка Христова, <sup>3</sup>Юлия Петрова, <sup>1</sup>Федя Николов

<sup>1</sup> Клиника по Кардиология–Медицински Университет–Пловдив,

<sup>2</sup> Клиника по Неврология–Медицински Университет–Пловдив,

<sup>3</sup> Клиника по Неврология–Медицински Университет–София

### SUMMARY

#### INTERRELATION BETWEEN INTIMA-MEDIA THICKNESS OF COMMON CAROTID ARTERY AND ANKLE-BRACHIAL INDEX IN ASYMPTOMATIC SEVERE HYPERCHOLESTEROLEMIA

*L. Vladimirova-Kitova, D. Hristova, U. Petrova, F. Nikolov*

**PURPOSE:** Current imaging vascular methods for evaluation of atherogenesis contribute to the diagnostic and therapeutic work-up of patients at risk for coronary artery disease. The relation between the IMT of the common carotid artery and ankle-brachial index is not well studied in asymptomatic patients.

**AIM:** Investigation of the intima-media thickness (IMT) of common carotid artery and ankle-brachial index in patients with severe never-treated HH and the relationship between these two methods.

**MATERIAL AND METHODS:** One hundred and twenty patients with asymptomatic, severe, untreated HH and 100 controls were included. Hewlett Packard SONOS 5500 with a 7.5 MHz transducer and MedicaSoft IMT software were used for evaluation of IMT of common carotid artery (CCA) and ankle-brachial index.

**RESULTS:** Both groups did not differ significantly regarding age, sex and BMI ( $p > 0.05$ ). The investigated atherogenic lipids in patients and the control group ( $p < 0.01$ ). There is statistical significant correlation between IMT mean and ABI in the patient group. ( $r_{xy} = -0,757; p < 0.0001$ ).

**CONCLUSION:** The measurement of the referents levels of the ankle-brachial index in high risk patients with asymptomatic hypercholesterolemia does not include the measurement of the IMT.

**KEY WORDS:** hypercholesterolemia, intima-media complex of the carotid artery, ankle-brachial index, high-risk patients.

### РЕЗЮМЕ

Съвременните изобразителни съдови методи за оценка на атерогенезата спомагат в диагностичния и терапевтичен процес при пациенти с коронарен риск. Връзката между интима-медия дебелината (ИМТ) на общата каротидна артерия и глезен-ръка индекс не е добре проучена при асимптомни пациенти.

**ЦЕЛ:** Изследване на ИМТ на общата каротидна артерия и глезен-ръка индекса (АВІ) при пациенти с тежка нелекувана хиперхолестеролемия и взаимовръзката между тези два метода.

**МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:** Сто и двадесет пациенти с асимптомна, тежка нелекувана хиперхолестеролемия и 100 контроли са включени. Hewlett Packard SONOS 5500 с 7.5 MHz трансдюсер и MedicaSoft IMT software бе-

ше използван за измерване на ИМТ на общата каротидна артерия и АВІ.

**РЕЗУЛТАТИ:** Двете групи не се различават статистически сигнификантно в аспект на пол, възраст и индекс на телесната маса ( $p > 0.05$ ). При изследване на атерогенните липиди при пациенти и контроли се установява статистически значима разлика ( $p < 0.01$ ). Има статистически сигнификантна корелация между ИМТ mean и АВІ при групата на пациентите с хиперхолестеролемия ( $r_{xy} = -0,757; p < 0.0001$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Установяването на референтни нива на АВІ при високо-рисков контингент асимптомни пациенти с хиперхолестеролемия не изключва извършването профилактично на допълнително измерване на ИМТ

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** хиперхолестеролемия, интима-медия комплекс на каротидната артерия, глезен-ръка индекс, високо-рискови пациенти.

### УВОД

Международните ръководства за профилактика акцентуират върху важноста от първична профилактика при асимптомни пациенти с висок риск, включващи и тези с тежка хиперхолестеролемия (ХХ). (5,10,13,14,26,34,39) Съвременните изобразителни съдови методи за оценка на атерогенезата спомагат в диагностичния и терапевтичен процес при пациенти с коронарен риск. (10,39)

Глезен-ръка индекс (АВІ) е първият неинвазивен метод за атеросклеротични натрупвания. Сега се приема, че АВІ се припокрива с обструктивните артериални заболявания на крайниците. (10,11,27) Едновременно с това корелира с измереното интраартериално налягане. (23) Референтни граници са представени в консенсуса през 2005 от TransAtlantic Inter-society Consensus Working Group (TANS): (23) Доказано е, че както ниския ( $< 0,9$ ), така и високия ( $> 1,3$ ) АВІ са свързани с повишен сърдечно-съдов риск. Идентифициране на лица с екстремно променен АВІ може да бъде използван за оценка на сърдечно-съдов риск. (12,18,19,32) При стойности  $< 0,90$  АВІ е със сензитивност 95% и специфичност 99% за периферна артериална болест (ПАБ). (25) При лица без ПАБ (АВІ = 0,9-1,3) артериалното налягане се повишава с увеличаване на дистанцията от сърцето, защото се повишава импеданса, в резултат на по-високо систолно артериално налягане на глезена в сравнение с брахиалната артерия. Лица без клинично представена атеросклероза имат обикновено АВІ по-висок от 1,0. Интересен е проблема свързан с различните нива на АВІ, когато той е в границата на референтни граници. Тези нормални нива на АВІ са по-малко проучени. (1,2) Данни за разлика в тежестта на

атеросклерозата при АВІ в референтни граници има в малко проучвания. Изразената ХХ се характеризира с акцелериращ ход на атеросклерозата. ПАБ силно доминират при ХХ, в сравнение с общата популация, специално при пациенти с ИБС. (27) Поради факта, че ниския АВІ е силен предиктор за болестност и смъртност, дори при пациенти без клинични симптоми за ПАБ. (23)

От друга страна ултразвуковото измерване на каротидния интима-медия комплекс (ІМТ) идентифицира и окачествява ранните структурни съдови абнормности. (20,22,36) Интима-медия задебеляването на общата каротидна артерия корелира със сърдечно-съдовите рискови фактори (6), тежестта на коронарната атеросклероза (30) и е предиктор за сърдечно-съдови събития в различни популации. (7) Според данни от литературата средния размер на ІМТ 1 мм е неинвазивен предиктор за бъдещи сърдечно-съдови инциденти. (8,28,33) Интима-медия задебеляването обединява интималния атеросклеротичен процес и медиялната хипертрофия. С него се визуализира и оценява лумена и съдовата стена на каротидната артерия. (9) ІМТ е увеличен при фамилна ХХ (29) и показва регресия с холестерол-понижаваща терапия. (17,40)

На този етап в литературата връзката между ІМТ на каротидната артерия и глезен-ръка индекса не е добре проучена при асимптомни пациенти. Повечето проучвания са при симптомни пациенти с исхемична болест на сърцето или периферна съдова болест. (3,4,16,24,30,37,38) Интересна е дискусията в литературата за информативната стойност на АВІ и ІМТ на каротидната артерия при асимптомни пациенти и връзката между тях. В България, неинвазивни проучвания върху ІМТ на каротидната артерия и глезен-ръка индекса са малко и проведени без да се оцени връзката им, особено при тежкостепенна асимптомна ХХ.

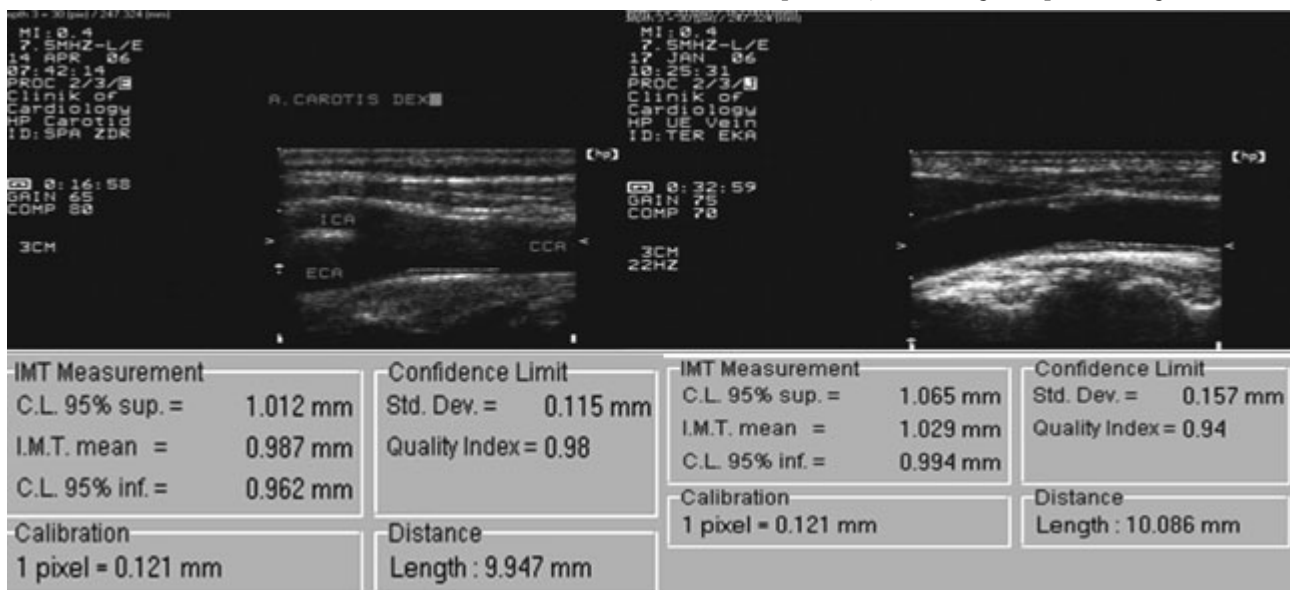
**ЦЕЛ**

Изследване на ІМТ на общата каротидна артерия и АВІ при пациенти с тежка нелекувана ХХ и взаимовръзката между тези два метода.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

Изследвани бяха 120 пациенти с изразена >7,5 mmol/l хиперхолес-теролемия (ХХ) критерите на Simon-Broom (35) за клинично “сигурна” и “вероятна” диагноза Фамилна ХХ. Изключващи критерии: нарушения в въглехидратната обмяна, тютюнопушене, анамнестични, клинични и лабораторно-инструментални данни за: съдова патология във всичките ѝ форми, хипертонична болест, хронична обструктивна белодробна болест, бронхиална астма хронична артериална недостатъчност на крайниците – АВІ < 0,9, хронични бъбречни и чернодробни заболявания, системни заболявания на съединителната тъкан. Изследвани са и 100 контроли без данни за ХХ. Лабораторните изследвания бяха извършени в Катедрата по Клинична Лаборатория на МУ-Пловдив. Общият холестерол и три-глицеридите бяха определени чрез ензимно колориметричен метод, а HDL и LDL чрез директен автоматичен анализ. За изследване на рутинни липиден профил е използван био-химичен анализатор Konelab 60i (Thermo Electron- Co,USA). Apolipoprotein-A<sub>1</sub> (Apo-A<sub>1</sub>) и Apolipoprotein-B (Apo-B) в серума са изследвани с реагенти на Thermo Electron Co Konelab™, Finland и Биохимичен анализатор Konelab 60i, Thermo Electron Co, USA.

Измерването на АВІ беше осъществено чрез 7,5 MHz трансдюсер на ехокардиограф Hewlett Packard SONOS 2500 и сфигмоманометър. Измерва се систолно артериално налягане (САН) на двете ръце чрез измерване на кръвотока чрез Доплер в антеекубиталната ямка. По същия начин се измерва САН и на долните крайници чрез Доплер изследване на кръвотока на a.tibialis posterior и a.dorsalis pedis. Вземат се в предвид по-високите стойности на САН, съответно между двете брахиални артерии, както и между измереното на артериите на долните крайници. АВІ се определя поотделно за всеки долен крайник, като функция на по-високото САН на долния към горния крайник. Индексът представлява съотношение между по-високото от двете систолични налягания измерени на a.tibialis posterior и на a.dorsalis pedis на съответния крак и по-високото от двете систолични налягания на брахиалната артерия на двете ръце. От измерените ляв и десен АВІ се приема по-ниският от двата индекса. На всеки пациент бяха извършени по шест измервания (на лява и дясна ръка и по две на всеки



Фигура 1. Измервана на интима-медия комплекса на общата каротидна артерия в дисталните 10 mm на общата каротидна артерия с MedicaSoft.IMT.lab

крак). Интима-медия комплекса на каротидната артерия беше измерен със същия трансдюсер. Всяка каротидна артерия (дясна и лява) беше измерена в дисталните 10 мм на общата каротидна артерия. Автоматичното измерване на каротидните ехограми беше извършено с помощта на MedicaSoft. IMT. Lab автоматична компютърна програма. По-горната демаркационна ехографска линия се дефинира като водещ ръб (границата intima-media), по долната като далечен ръб (media-adventicia). Водещата линия е независима от gain настройката и затова тя представлява водеща линия при автоматичното замерване. (Фигура 1)

РЕЗУЛТАТИ

1. АНАЛИЗ НА РУТИНЕН ЛИПИДЕН ПРОФИЛ И АПОЛИПОПРОТЕИНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ В СРАВНЕНИЕ С КОНТРОЛИ

Двете групи не се различават сигнификантно в респект на възраст, поло, индекс на телесната маса (p>0.05). Изследваните атерогенни липидни и нелипидни биомаркери са представени на таблица 1. (всички резултати са представени като средна стойност ±стандартно отклонение).

Таблица 1. Основни характеристика и сърдечно-съдови рискови фактори при изследваните групи

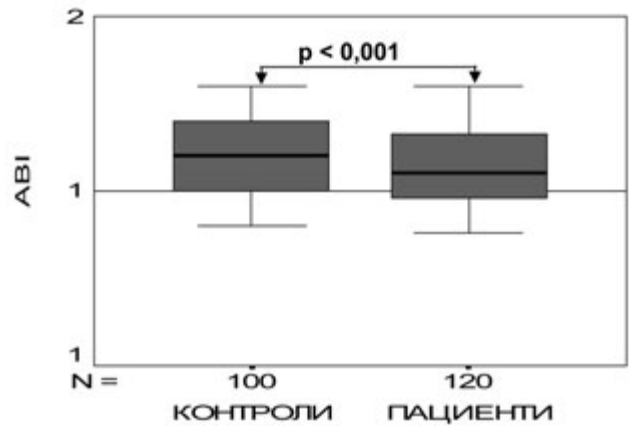
	Хиперхолестеролемия (n=120)	Нормолипидемия (n=100)	P
възраст (години)	43.5±0.37	42.5±0.35	NS
пол			
мъже	58 (48.3 %)	47 (47 %)	NS
жени	62 (51.7 %)	53 (53 %)	NS
височина (см)	166.37±0.28	166.65±0.60	NS
тегло (kg)	68.35±1.01	66.58±0.75	NS
Индекс на тел.маса	25.31±0.32	25.16±0.26	NS
Обиколка на талията (см)	84.46±0.76	83.21±1.02	NS
Общ холестерол (mmol/l)	8.75±0.14	4.45±0.04	<0.001
Триглицериди (mmol/l)	1.50±0.49	0.69±0.18	<0.001
HDL-холестерол (mmol/l)	0.94±0.02	1.42±0.03	<0.001
LDL-холестерол (mmol/l)	6.77±0.13	2.54±0.04	<0.001
Общ холестерол/ HDL	8.29±0.21	3.21±0.05	<0.001
Триглицериди/HDL	1.75±0.75	0.50±0.07	<0.001
LDL / HDL	6.40±0.18	1.86±0.04	<0.001
Апо-A1 (g/l)	1.20±0.16	1.83±0.18	<0.001
Апо-B (g/l)	2.07±0.35	1.17±0.11	<0.001
Апо-B / Апо-A1	1.74±0.38	0.64±0.10	<0.001

2. ГЛЕЗЕН-РЪКА ИНДЕКС ПРИ ПАЦИЕНТИ И КОНТРОЛИ

Изчислените средни стойности на изходното ниво на ABI в двете изследвани групи се различава съществено: в групата с ХХ е 1,06±0,12, а при контролите 1,25±0,03 (u= - 2,44, p<0,001) (Фигура 2).

3. IMT MEAN ПРИ ПАЦИЕНТИ И КОНТРОЛИ

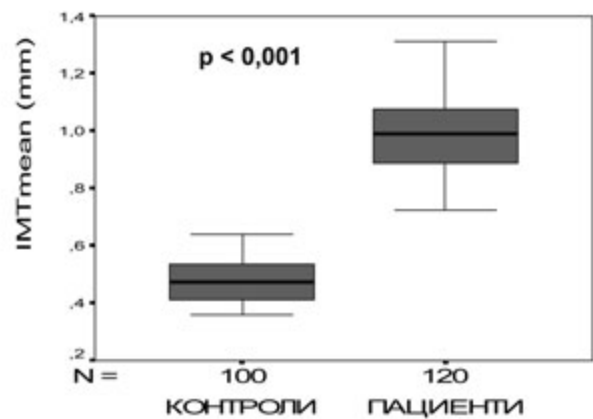
Анализът по IMT на изходно ниво от двете съпоставими групи- пациенти и контроли потвърждава алтернативната хипотеза (H1), т.е. налице е изразено статистическо различие, определящо се от по-голямата IMT при първата група с ХХ за всички видове измервания на IMT – максимално, минимално и средно. Изчислените



Фигура 2. Глезен-ръка индекса при пациенти и контроли

ните средни стойности на изходното ниво на IMT dex max в двете изследвани групи се различава съществено: в групата с ХХ е 1,03±0,17 mm, а при контролите 0,50±0,09 mm (u=28,46, p<0,001). Средната стойност на IMT dex min и IMT dex mean на пациентите с ХХ е 0,95±0,15 mm и 0,99±0,01 mm, а на тези в контролната група съответно 0,46±0,09mm и 0,49±0,09 mm. (u=29,01; p<0,001 и u=28,84; p<0,001). Изчислените средни стойности на изходното ниво на IMT на лявата КА в двете изследвани групи се различава съществено: в групата с ХХ IMTsin max, IMTsin min и IMT sin mean са съответно 1,01±0,17 mm, 0,93±0,15 mm и 0,97±0,16 mm, спрямо тези на контролната група: 0,48±0,07 mm, 0,44±0,07 mm и 0,46±0,07. (u=30,464; p<0,001; u=30,330, p<0,001; u=30,110; p<0,001) Всички различия са при уровень на значимост 99,9%. (p<0,001). При сравняване на средните стойности на IMT в трите ѝ размера – максимален, минимален и среден между лявата и дясна каротидна артерия няма съществена разлика. (p>0,05) Съществуват единични съобщения в литературата, че каротидната атеросклероза от лявата страна се развива по-бързо от тази на дясната страна. (37) При изследвания контингент пациенти не се установява такава разлика (p>0,05).

По литературни данни средния размер на IMT е неизвазивен предиктор за бъдещи сърдечно-съдови събития. (36) Поради изброените две причини при по-нататъшните анализи ще използваме средната аритметична стойност на размерите на IMT mean от двете страни (Фигура 3).



Фигура 3. Intima-media thickness-mean на общата каротидна артерия при пациенти и контроли

6. КОРЕЛАЦИЯ МЕЖДУ IMT MEAN И ГЛЕЗЕН-РЪКА ИНДЕКС ПРИ XX ПАЦИЕНТИ

Установи се статистически много силна корелация между ABI и IMT mean ( $r_{xy} = -0.757$ ;  $p < 0.0001$ ). В границите на референтните стойности ABI беше разделен на три категории: граничен – 0,9 - 0,99, нисък-нормален - 1,0 - 1,09, нормален -1,1 - 1,29. Първите две групи бяха обединени в една, състояща се от 75 пациента (62,5%), а третата група беше представена от 45 пациента (37,5%). Доказа се статистически значима разлика в IMTmean между двете групи пациенти, разделени според стойностите на ABI, като са по-високи стойности на IMTmean при групата пациенти с нормален ABI >1,1, в сравнение с ABI 0,9-1,09 (включва граничен 0,9-0,99 и нисък-нормален 1,09-1,1). ( $u=2,90$ ;  $p < 0,01$ ) (Таблица 2)

Таблица 2. IMTmean при категориите ABI

	брой	$\bar{x} \pm S_x$	$S_x$	u	p
ABI					
1,1-1,3	45	0,86±0,13	0,02	-8,164	<0,0001
0,9-1,09	75	1,06±0,11	0,01		

ДИСКУСИЯ

Изследваният високо-рисков контингент пациенти с изолирана, асимптомна тежка ХХ без други рискови фактори е подходящ модел за оценка на информативността на изследваните съдови методи – IMT и ABI в условията на първична профилактика. В тази разработка правим опит да хвърлим светлина върху дискутабилната тема в литературата за информативността на ABI при асимптомни пациенти с ХХ, т.е. когато той е в референтни граници, чрез изследване на IMT при един високо-рисков контингент пациенти. Патологичните стойности на ABI <0.9 е доказан диагностичен инструмент, но не профилактичен. (23) Изследването на ABI в контекста на профилактичните диагностичен алгоритъм при високо-рискови ХХ пациенти провокира извършването на това клинично изследване.

Не е случайно съществуващото в литературата вече степенуване на различните референтни нива на ABI – на граничен – 0.9 -1.09; нисък-нормален – 1.0-1.09; нормален – 1.1-1.29. (23) Установяването на статистически значима разлика в IMT между двете категории ABI – ABI > 1.1 и ABI < 1.1 демонстрира факта, че при изследване на ABI в граничните на граничен и ниско-нормален във всички случаи трябва да се направят допълнителни съдови изследвания, като се има предвид преди всичко – IMT на каротидната артерия. Последният е по-ранен маркер на съдовото увреждане с диагностична и терапевтична цел. Този факт се потвърждава и от силната статистическа значима корелационна връзка на IMT и ABI ( $r_{xy} = -0.757$ ;  $p < 0.0001$ ) при ABI в референтни граници. Тази взаимовръзка потвърждава идеята, че всички високо-рискови пациенти с асимптомна ХХ е необходимо да провеждат и при нормални стойности на ABI изследване на IMT на каротидната артерия. Последната е по-ранен и по-информативен съдов маркет, за който на този етап има по-ясно установени категории за профилактика. Например, IMT  $\geq 1mm$  е доказан силен предиктор за бъдещи сърдечно-съдови инциденти.

Заклучение: Установяването на референтни нива на ABI при високо-рисков контингент асимптомни ХХ пациенти не изключва извършването профилактично на допълнително измерване на IMT, като по-информативен

и по-ранен заместителен маркер за атеросклеротични процес за адекватна първична профилактика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова-Китова Л. Неинвазивни техники за оценка на атеросклерозата. Българска Кардиология 2006;12:12-20.
2. Владимирова-Китова Л, Бояджиева А. Глезен-ръка индекс при асимптомна изразена хиперхолестеролемия. Българска Кардиология 2007;117-123.
3. Станева МСм, Петров И, Карамфилов К, Димитров Н, Чирков АА. Честота на екстракраниалната каротидна патология при болни с исхемична болест на сърцето. Българска Кардиология 2006;1: 21-25.
4. Станева МСм, Стайков ИВ, Гагеба СВ, Карамфилов К, Димитров Н, Чирков АА. Дебелина интима-медия на екстракраниалните каротидни артерии при болни с и без исхемична болест на сърцето. Диагностичен и терапевтичен утразвук 2005;1:42-48.
5. Ballantyne CM. Changing lipid-lowering guidelines: whom to treat and how low to go. Eur Heart J 2005;(Suppl. A): A12-A19.
6. Bots ML, Grobbee DE. Intima-media thickness as a surrogate marker for generalized atherosclerosis. Cardiovascular Drugs and Therapy 2002;16:341-351.
7. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke 1995;26:386-391.
8. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, et al. Coronary heart disease risk prediction in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. J Clin Epidemiol 2003;56:880-890.
9. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997;146(6):483-494.
10. Criqui MH, Coughlin SS, Fronek A. Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. Circulation 1985;72:768-773.
11. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Flonek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. Vasc Med 1997;2:221-226.
12. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle-Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1463.
13. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program /NCEP/Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults /Adult Treatment Panel III/. JAMA 2001;285:2486-2497.
14. Gotto Jr AM. Management of dyslipidemia. Am J Med 2002;112 (Suppl 8A):10S-18S.
15. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR III, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. Circulation 2000;101:E16-E22.
16. Hayashi C, Ogawa O, Kubo S, Mitsuhashi N, Onuma T, Kawamori R. Ankle brachial pressure index and carotid intima-media thickness as atherosclerosis markers in Japanese diabetics. Diabetes Res Clin Pract 2004;66 (3):269-275.
17. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Liu C, Alaupovic P, Kwong FH, Azen SP. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. Ann Intern Med 1996;124:548-556.
18. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD et al. Peripheral arterial occlusive disease: prognostic value of signs, symptoms, and the ankle-brachial pressure index. Med Decis Making 2002;22(2):99-107.
19. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD study. Scand J Prim Health Care 1998;16(3):177-182.
20. L. Vladimirova-Kitova, I. Manukov, R. Stefanov, F. Nikolov. Determination of intima-media thickness of the carotid artery by manual and automatic method. Bulgarian Journal of Cardiology 2006;2:63-68.
21. L. Vladimirova-Kitova, D. Terzieva, B. Marinov. Intima-media thickness and flow mediated vasodilation in asymptomatic subjects with newly detected severe hypercholesterolemia. Echocardiography 2009;26(9):1060-1068.
22. Lonn E. Carotid artery intima-media thickness – a new noninvasive gold standard for assessing the anatomic extent of atherosclerosis and cardiovascular risk? Clin Invest Med 1999;22(4):158-160.
23. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Int Angiol 2000;19 (Suppl 1):1-304.
24. Matsushima Y, Kazano H, Koide Y, Bara T, Toda O, Seto S, Yang K. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. Clinical Cardiology 2004;27 (11):629-634.
25. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease. Am J Epidemiol 2005;162:33-41.
26. Mirguet C, Quilliet-Thebaud N, Vernochet P, Brochier M. How to improve primary prevention in asymptomatic high risk subjects. Eur Heart J 2004;6 (Suppl. J): j59-j63.
27. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19: 538-545.
28. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999;340:14-22.
29. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986;74:1399-1406.
30. Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ, Gerard F, Fowkes R. Ankle brachial index and intima-media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. J Clin Epidemiol 2007;60(10):1067-1075.

31. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277–2283.
32. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. The strong heart study. *Circulation* 2004;109:733–739.
33. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991;11:1245–1249.
34. Schuster H. Under-treated high risk patients: identifying patients in high-risk subgroup and treating them to LDL targets. *Eur Heart J* 2005; Suppl. A:20-A-28.
35. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999;142:105–112.
36. Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159–169.
37. Simova I, Denchev S. Endothelial functional and structural impairment in patients with different degree of coronary artery disease development. *Heart and Vessels* 2008;23:305–315.
38. Sodhi HS, Shrestha SK, Rauniyar R, Rawat B. Prevalence of peripheral arterial disease by ankle-brachial index and its correlation with carotid intimal thickness and coronary risk factors in Nepalese population over the age of forty years Kathamandu University Medical Journal 2007;5 (1):12–15.
39. Taylor AJ, Merz CNB, Udelson JE: Executive summary—can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1860–1862.
40. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia: ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arterioscler Thromb* 1992;12:70–77.

## Оригинални статии

# СТЕРЕОТАКТИЧНА ПАЛИДОТОМИЯ С НЕВРОНАВИГАЦИЯ ПРИ ДВИГАТЕЛНИ РАЗСТРОЙСТВА – ТЕХНИЧЕСКА ВЪЗМОЖНОСТ И КЛИНИЧНА ПРИЛОЖИМОСТ

А. Бусарску, Е. Найденов, Д. Фердинандов, М. Маринов, В. Бусарску

Клиника по неврохирургия, УБ “Св. Иван Рилски”  
Катедра по неврохирургия, Медицински факултет, МУ – София

### SUMMARY

#### STEREOTACTIC PALLIDOTOMY WITH NEURONAVIGATION FOR MOVEMENT DISORDERS – TECHNICAL FEASIBILITY AND CLINICAL APPLICATION

*A. Bussarsky, E. Naydenov, D. Ferdinandov, M. Marinov, V. Bussarsky*  
*Department of Neurosurgery, University Hospital “St. Ivan Rilski”, Medical University – Sofia, Bulgaria*

The authors present the results in a series of 4 patients with frameless stereotactic (navigated) pallidotomy for various movement disorders. A review of the literature on the application of neuronavigation for functional neurosurgery is included, as well as a discussion on the possible origin of navigation errors.

### РЕЗЮМЕ

Авторите представят своите резултати при серия от 4 пациента с навигирана радиочестотна термокоагулация на вътрешната част на globus pallidus (палидотомия) по повод различни двигателни разстройства. Представен е и обзор на литературата за опита с приложение на безрамкова стереотаксия при функционални неврохирургични интервенции, както и обсъждане на възможните източници на грешки.

### УВОД

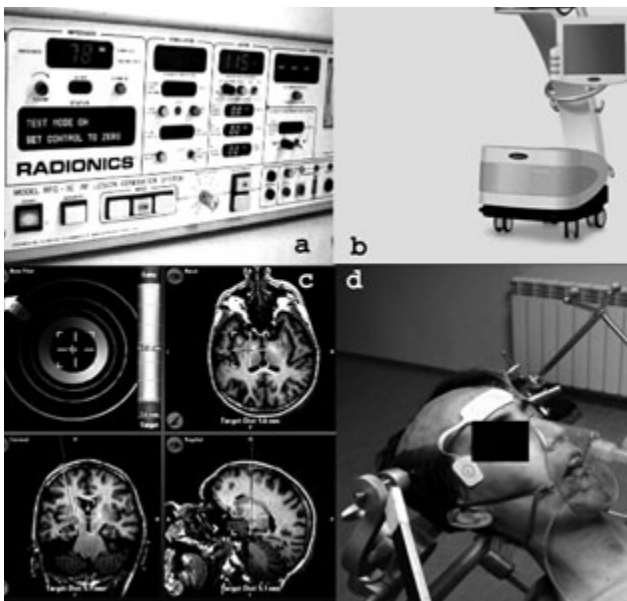
Неврохирургичните интервенции върху базалните ядра на мозъка са отдавна в арсенала за лечение на различни двигателни разстройства – болест на Паркинсон, дистонии, есенциален термор, детска церебрална парализа и др. В България лезионни процедури с класическа стереотаксична техника под вентрикулографски контрол са извършвани през 70-те години на миналия век под ръководството на проф. Г. Сафов. Резултатите са синтезирани в дисертационния труд на д-р Р. Юлзари от

1977 г (1), като след навлизането на леводопа препаратите този тип хирургия замира, както у нас, така и в световен мащаб. В последните години отново се забелязва засилен интерес към функционалната неврохирургия на двигателните разстройства. Въпреки широкото навлизане на дълбоката мозъчна стимулация с КТ/МР базирани стереотактични методи за лечение на тези заболявания, използването на невронавигация при функционална неврохирургия е все още малко застъпено. Не са много и съпоставките на лезионните техники със стимулационните. Настоящата работа представя нашия опит с 4 случая на приложение на невронавигация за радиочестотна палидотомия под навигационен контрол и се обсъждат възможностите за въвеждане на техниката при ДМС.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Оперирани са 4 пациенти: 2 с болест на Паркинсон, 1 със съдов паркинсонизъм при ганги и за мултиинфарктна енцефалопатия, както и пациентка с тежка генерализирана дистония и МР находка, съответстваща на болест на Hallervorden – Spatz. Допълнителни подробности за клиничната картина при отделните болни ще бъдат представени в раздела за резултатите.

Радиочестотната коагулация на GPi е правена с апарат RFG-3С на фирма Radionics, САЩ под невронавигационен контрол с апарата VectorVision 2 на фирма BrainLAB, Германия - фиг 1. Канюлата за коагулация е въведена по предварително зададена траектория като е ползвана функцията “Автопилот” на навигационната апаратура. За определяне на целта - задната част на globus pallidum internum (GPi) - са ползвани известните стереотаксични координати спрямо линията предна - задна комисура (AC-PC) – 2 mm пред средата на AC-PC, 5 mm под и 18-22 mm латерално от нея, като позицията на таргета е съпоставяна и с видимите анатомични структури на направеното триизмерно МР изследване с висока разделителна способност.



Фиг. 1. Използвана апаратура и метод на интервенцията.

Горе: общ вид на апарата за радиочестотна термокоагулация (ляво) и на навигационната станция (дясно).  
 Долу: Ползване на функцията “автопилот” за въвеждане на канюлата – вижда се указаната посока на корекция на траекторията (ляво); интраоперативно положение на пациента с ригидно фиксирана глава и монтирана референтна “звезда” на навигацията (дясно).

Достигането на целта е мониторирано както по импеданс, така и чрез макростимулация за определяне на оптималната позиция на електрода и за изключване на близост до други критични структури – вътрешна капсула или зрителен тракт. За осъществяване на физиологичното мониториране интервенциите са правени в условия на т.нар. “будна краниотомия”. След нанасяне на тест лезия с температура 50 °C и при отсъствие на странични ефекти е правена трайна лезия при температура 80 °C за 1 мин. Същата е повтаряна отново на 3-4 mm над първоначалната лезия при изваждане на канюлата.

При отчитане на резултатите са вземани под внимание водещите симптоми при всеки пациент – ригидност, брадикинезия, дискинезии.

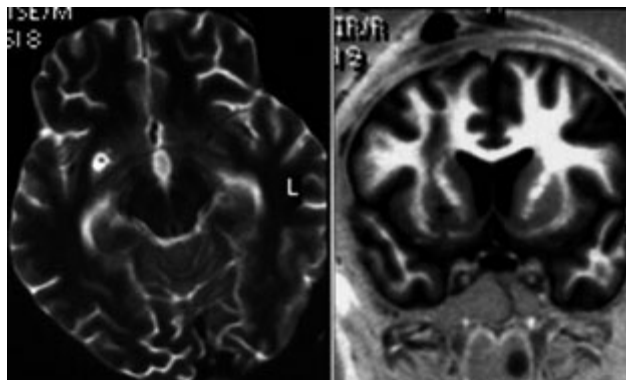
РЕЗУЛТАТИ

ПАЦИЕНТ 1

Първият пациент е 17 г. жена с болест на Hallervorden –Spatz, започнала като сегментна дистония (мортиколус), по повод на която е правена цервикална ризотомия и прекъсване на коренчетата на п. accessorius. Впоследствие се развиват тежки генерализирани болезнени дистонии и дискинезии, резистентни на медикаментозно лечение. Направена е палидотомия в дясно с временно подобрение на дискинезиите за около 2 дни след интервенцията с последващо възстановяване на оплакванията. Контролното МР изследване показва много добра позиция на лезията, която обаче е със субоптимален размер – фиг. 2.

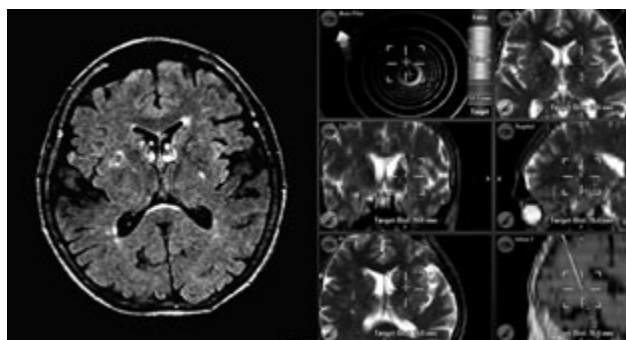
ПАЦИЕНТ 2

Вторият пациент е жена на 55 г с данни за паркинсонизъм с вероятна съдова генеза и мултифокална енцефалопатия. Въпреки условните индикации за неврохирур-



Фиг. 2. Контролно следоперативно МР изследване при пациент 1. Вижда се ясно лезията, която е с добра позиция, но с по-малък от оптималния обем

гично лечение, същото е предприето по настояване на пациентката поради незадоволително медикаментозно повлияване и наличие на оп - дискинезии. Навигационното планиране е правено на базата на МР изследване с дебели 6 mm срези. Това и резултиращата лоша изчислена регистрационна точност от 1.4 mm, водят до попадане на лезията напред в базални ганглии, далеч от планираната цел, за което е допринесло и добре видимото на контролното МР изследване мозъчно изместване от навлезлия интракраниално въздух – фиг. 3. Неуспешното достигане на таргета определя и липсата на ефект от интервенцията при пациента.



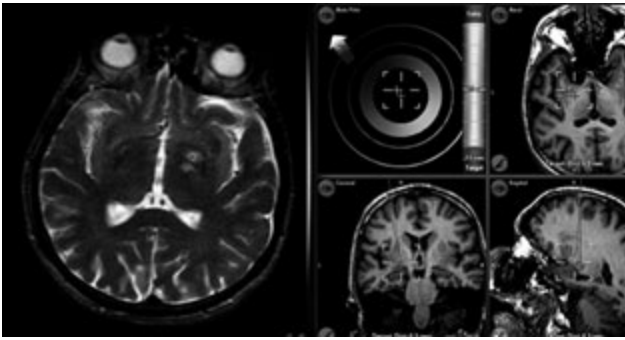
Фиг. 3. Контролно МР изследване (ляво) и интраоперативна снимка от навигацията при пациент 2. На МР се вижда позицията на лезията напред в базалните ганглии, както и навлезлия интраоперативно въздух челно. На интраоперативната снимка личат ползваните дебели срезове на МР изследване и отчетеното още по време на интервенцията голямо отклонение от предварително зададената траектория.

ПАЦИЕНТ 3

Третият пациент е мъж на 41 г с болест на Паркинсон с предимно засягане на десни крайници и изразени оп – дискинезии. След левостранна палидотомия е отчетено значително подобрение на дискинезиите, брадикинезията и ригидността за десните крайници, при добра позиция на началната лезия – фиг. 4. За отбелязване е наличието на интраоперативно мозъчно изместване от ок. 5 mm, вследствие интраоперативната загуба на ликвор, което води до попадане на другата лезия от второ въвеждане на канюлата напред в базални ганглии.

ПАЦИЕНТ 4

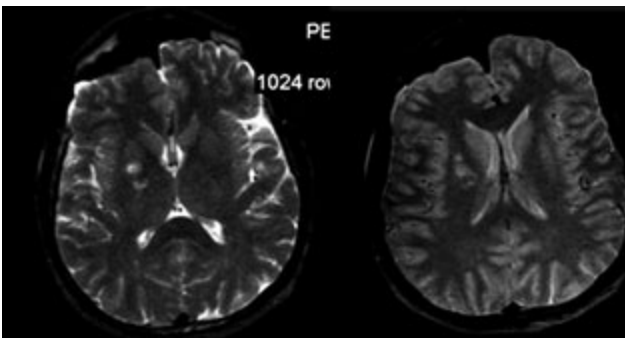
Пациент на 52 г с болест на Паркинсон с над 10 годишна давност. Лекуван с високи дози на ДОПА препарати, с много тежки оп – дискинезии, както и тежка ригидност и брадикинезия в off – периодите. Следопера-



Фиг. 4. Контролно МР изследване и интраоперативна снимка при пациент 3.

Виждат се ясно две лезии, като едната е на оптимално място, а другата е изместена напред. На интраоперативната снимка се вижда променената позиция на въведената канюла, поради ликворна загуба и изместване на мозъка назад. Повторното въвеждане на канюлата по предварително зададената траектория води до попадането на втората лезия напред от коректната първоначална позиция.

тивна е отчетена значителна редукция на дискинезиите, както и подобрение на брадикинезията и ригидността за леви крайници. МР контролът, както и при третия пациент, показва добра позиция на първоначалната лезия и изместване на допълнителните лезии напред – фиг. 5.



Фиг. 5. Контролно следоперативно МР изследване при пациент 4. Както и при предходния пациент се наблюдава коректна позиция на началната лезия, както и разположена напред втора лезия, вследствие на настъпналото мозъчно изместване и навлезлия в дясно челно въздух.

**ОБСЪЖДАНЕ**

*ТОЧНОСТ НА МЕТОДИКАТА*

Класическата рамкова стереотаксия все още се счита за “златен стандарт” при функционалната неврохирургия. Като основни причини за това са доказаната висока точност на методиката (около и под 1 mm), както и стабилната фиксация на електроди, микромотори и др. оборудване към стереотаксичната рамка, респ. към главата на пациента. С развитието си обаче, навигационната апаратура все повече се доближава и по двата показателя до класическата методика, без да губи предимството си по отношение на гъвкавост. Изследваните на редица автори показват съпоставима точност на двете техники както в лабораторни условия, така и интраоперативно. Henderson (13) демонстрира разлика в локализацията в лабораторни условия от порядъка на 0.53-0.7 mm между рамкова и безрамкова стереотаксия, като тази разлика в реални условия е достигнала 1.77mm. Аналогични са и резултатите на Quinones-Hinojosa и сътр. (21), които демонстрират и статис-

тическа зависимост между точността на попадане в целта и ползвания метод за насочване, като най-добри резултати са постигнати с т.нар. “probe’s eye view”. В серия от 14 пациенти с есенциален тремор и с двустранна имплантация на електроди за ДМС във Vim (с рамкова стереотаксия от едната страна и навигация от другата), Bjartmarz и Rehncrona (5) показват статистически значимо по-ниска точност и по-голяма дисперсия при невронавигацията, но без това да се отразява негативно на клиничните резултати. От друга страна, Holloway и сътр. (14) при серия от 38 пациенти с ДМС не откриват статистически значима разлика в точността ( $p=0.22$ ) в сравнение с публикуваните резултати за точност с рамката на Leksell.

За отбелязване е също фактът, че ползването на последните нововъведения в областта на планировъчния софтуер и на образните изследвания (високочувствителен 3Т МР) не водят до значимо по-голяма точност при достигане на таргетните ядра. Asar и сътр. (2) сравняват двата метода на планиране при 20 пациента (40 STN) и намират средни отклонения от 0.45mm, 0.72 mm и 0.98 mm по отношение на осите X, Y и Z съответно, които са в порядъка на механичната точност на стереотаксичните системи, и не достигат статистически значима разлика.

Значение за точността на достигане на таргета има и отчитането на интраоперативното мозъчно изместване (“brain-shift”). Khan и сътр. (17) измерват постоперативно изместване на дълбоките мозъчни структури до 4 mm (съпоставимо с размерите на таргетните ядра), а Halpern и сътр. (12) установяват статистическа зависимост между това изместване и големината на кортикалното изместване (количество загубен ликвор), възрастта на пациентите и времетраенето на интервенцията. Установеното изместване е било винаги по посока на гравитацията, а в случаите на едностранни процедури – и контралатерално. Нашите начални резултати по отношение на точност съответстват на публикуваните, като е важно да се подчертае необходимостта от ползване на висококачествени предоперативни изследвания с висока разделителна способност за свеждане до минимум на грешки в регистрацията и достижането на целта, както е в представения случай 2. Правилното позициониране на пациента и ползването на минимален брой траектории ще позволи избягването на грешното позициониране на втора и последващи лезии, отчетено в последните 2 представени случая. Литературните данни и собственият ни опит показват добрата точност и приложимост на невронавигацията за достигане на дълбоките мозъчни ядра при функционални неврохирургични интервенции (лезии или ДМС). Същевременно се избягва необходимостта от по-дългия престой на пациента с фиксирана стереотаксична рамка, както е при класическите рамково базирани интервенции.

*ДЪЛБОКА МОЗЪЧНА СТИМУЛАЦИЯ ИЛИ ЛЕЗИЯ*

Лезионните процедури (палидомотомия, таламотомия, и др.) са исторически по-стария, а преди навлизането на DOPA препаратите и почти единствен, начин за третиране на двигателни разстройства. След замирането на функционалната неврохирургия през 70 – те години на миналия век след въвеждането на медикаментите на база Levodopa, в последните години във връзка с отчитането на все повече странични ефекти или такива на изчерпване, се наблюдава възраждане на функционалната



неврохирургия и особено с развитието на ДМС. Предимствата на ДМС като модерна, високотехнологична и обратима методика за въздействие върху ядрата на екстрапирамидната система доведоха до бързото ѝ и почти безрезервно приемане като средство на избор за лечение на пациенти с изчерпани медикаментозни терапевтични възможности. Въпреки това ДМС не може да се разглежда като единствен метод на избор в тези случаи, особено предвид значително по-ниската цена на лезионните процедури при съпоставима ефикасност – табл 1.

Табл. 1. Сравнение на предимства и недостатъци на ДМС и РЧТА.

Лезионни процедури	ДМС
Евтини	Висока цена на стимулатора
Кратък следоперативен престой	Необходимост от нагласяне на параметри
Винаги “включена”	Смяна на батерии, вкл. цена на повторните интервенции
Нисък риск от късни усложнения	Риск от инфекции, малфункция на апаратурата
Повишен риск от когнитивни разстройства, особено при двустранни процедури	Възможни двустранни процедури, повишен риск от дизартрии
Необратима	Потенциално обратима
Еднаква честота на хеморагични усложнения, при повишена честота на инфекциозни усложнения в случаите на ДМС	

В научната литература се появяват и редица публикации сравняващи ефективността и усложненията при лезионни и стимулационни процедури. Демонстрираните резултати не се различават съществено при двете групи интервенции. Така например още през 1998 г. Kumar и сътр. (18) сравняват ефектите на палиготомия и ДМС не намират разлика в ефикасността на различните интервенции: в off-периодите - подобрение на двигателния сбор по UPDRS от 31% срещу 27% за ДМС, общо подобрение на ежедневната активност от 30% срещу 26% и подобрение на оп-дискинезиите 63% и респ. 60%. Авторите заключават, че докато ефикасността е еднаква, ДМС би могла да е по-малко рискована при двустранно приложение.

Тези виждания се споделят и от повечето автори впоследствие. Въпреки това съществуват и съобщения за двустранни процедури с добър терапевтичен ефект и приемливи усложнения. Сравнявайки едностранна и двустранна палиготомия, Favre и сътр. (9) намират “добри” или “отлични” резултати според самооценката на пациентите при 64% от случаите с унилатерална процедура срещу 76% при билатералната, като в последните подобрението на брадикинезията, ригидността и тремора е било значимо по-голямо, но за сметка на влошена говорна функция. Alvarez и сътр. (3) докладват серия от 18 пациента с билатерална субталамотомия със статистически значимо подобрение на двигателния UPDRS сбор (49.5% off и 35.5% on), при редукция на половина на дискинезиите, както и на средната доза на Levodopa. Авторите съобщават за генерализирана хорей следоперативно при 3 (17%) от пациентите, преминала за до 6 месеца, и липса на трайно когнитивно засягане. Аналогични са и резултатите на Tseng и сътр. (25), които отчитат по-благоприятно повлияване на аксиалните симптоми при пациентите, 34% редукция на дозата на Levodopa, и 10 % преходни усложнения по хорейчен тип. За разлика от посочените по-горе автори York и сътр. (27) потвърждават добрите ранни резултати, но изтъкват значим когнитивен упадък при дългосрочно-

то проследяване, на фона на запазен ефект по отношение на двигателните паркинсонови симптоми. Последното наблюдение е от особена важност при сравняване на двата типа интервенции.

Повечето усложнения при функционалната неврохирургия са от общохирургичен характер и не се различават съществено при ДМС и лезионните процедури: обща честота 17-28% при ДМС срещу 14-23% при радиочестотните термолезии по данни на различни източници, от които хематоми ок. 5% и при двата типа операции. Основните разлики се отчитат при инфекциозните усложнения и следоперативните дизартрии (до 15% при ДМС срещу 7% при радиочестотна термолезия и за двете усложнения), както и по отношение следоперативния когнитивен упадък. Докато ранното проследяване на пациентите с радиочестотни термолезии не открива съществени разлики в невропсихологичното функциониране или дори подобрение - Fine и сътр. (10), Patel и сътр. (20), York и сътр. (27), според някои скорошни публикации се установява влошаване на скоростта на обработка на информация, словесната памет и менталния статус в късния следоперативен период при пациентите, дори с едностранна палиготомия и независимо от страната на лезията - Strutt и сътр. (23).

Посочените данни потвърждават предимствата на ДМС, като метод на избор при лечение на пациенти с двигателни разстройства и изчерпан отговор или с изявени странични ефекти от медикаментозното лечение. Въпреки това, както подчертава Gross (11): “палиготомията не е отхвърлена поради липса на ефективност или сигурност, и остава валидна алтернатива в ситуации, където ДМС не е достъпна или не е подходяща”.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лезионните процедури с по-ниската си цена и с липсата на късни хардуерни усложнения (респ. необходимост от близко проследяване от лекар) не са загубили своето място в арсенала от средства за лечение на пациенти с двигателни разстройства, особено в случаите на ограничен финансов ресурс или затруднено сътрудничество с пациента и семейството му. ДМС като съвременна, високотехнологична и преди всичко обратима процедура е метод на избор при лечение на болни с изчерпани възможности на медикаментозната терапия и/или изявени странични ефекти от него. Възможността за провеждане на рандомизирани проучвания на ефекта на стимулацията, както и за обогатяване на познанията за функционалната организация на базалните ганглии, допринася за популярността на методиката. Наличната апаратура в страната позволява провеждането и на двата типа интервенции, като за момента радиочестотните лезии са възможността за лечение на тази група пациенти до осигуряването на финансиране на стимулационните процедури. Важно е да се подчертае и необходимостта от добро сътрудничество и сформирани на интердисциплинарен екип с участие на неврохирурзи, невролози, невропсихолози за оптимизиране резултатите от хирургичното лечение на пациентите с дискинезии и дистонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юлари Р.И.: Стереотаксическо лечение на паркинсонизма. Дисертационен труд за присъждане на научна степен “к.м.н”, София, 1977.
2. Acar F, Miller JP, Berk MC, Anderson G, Burchiel KJ.: Safety of anterior commissure-posterior commissure-based target calculation of the subthalamic nucleus in functional stereotactic procedures. Stereotact Funct Neurosurg. 2007;85(6):287-91.
3. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavin N, Rodriguez-Oroz MC, Juncos JL, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA.: Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease:

initial and long-term response. *Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):570-83.

4. Balas I, Kovacs N, Hollody K.: Staged bilateral stereotactic pallidotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease. *Mov Disord*. 2006 Jan;21(1):82-5.
5. Bjartmarz H, Rehnroona S.: Comparison of accuracy and precision between frame-based and frameless stereotactic navigation for deep brain stimulation electrode implantation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(5):235-42.
6. Blomstedt P, Hariz MI: Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotact.Funct.Neurosurg*. 84:72-81, 2006
7. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI: Pallidotomy versus pallidal stimulation. *Parkinsonism.Relat Disord*. 12:296-301, 2006
8. Chung SJ, Hong SH, Kim SR, et al: Efficacy and safety of simultaneous bilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Eur.Neurol*. 56:113-118, 2006
9. Favre J, Burchiel KJ, Taha JM, Hammerstad J.: Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson's disease: patient assessment. *Neurosurgery*. 2000 Feb;46(2):344-53;
10. Fine J, Duff J, Chen R, Chir B, Hutchison W, Lozano AM, Lang AE: Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2000 Jun 8;342(23):1708-14
11. Gross RE: What happened to posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease and dystonia? *Neurotherapeutics*. 5:281-293, 2008
12. Halpern CH, Danish SF, Baltuch GH, Jaggi JL.: Brain shift during deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86(1):37-43.
13. Henderson JM.: Frameless localization for functional neurosurgical procedures: a preliminary accuracy study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;82(4):135-41.
14. Holloway KL, Gaede SE, Starr PA, Rosenow JM, Ramakrishnan V, Henderson JM: Frameless stereotaxy using bone fiducial markers for deep brain stimulation. *J Neurosurg*. 2005 Sep;103(3):404-13
15. Hooper AK, Okun MS, Foote KD, et al: Clinical cases where lesion therapy was chosen over deep brain stimulation. *Stereotact.Funct.Neurosurg*. 86:147-152, 2008
16. Justesen CR, Penn RD, Kroin JS, Egel RT.: Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease. Case report. *J Neurosurg*. 1999;90(3):551-4
17. Khan MF, Mewes K, Gross RE, Skrinjar O.: Assessment of brain shift related to deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86(1):44-53.
18. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE.: Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13 Suppl 1:73-82
19. Miyagi Y, Shima F, Sasaki T.: Brain shift: an error factor during implantation of deep brain stimulation electrodes. *J Neurosurg*. 2007 Nov;107(5):989-97
20. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS.: Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2003 May;126(Pt 5):1136-45
21. Quinones-Hinojosa A, Ware ML, Sanai N, McDermott MW.: Assessment of image guided accuracy in a skull model: comparison of frameless stereotaxy techniques vs. frame-based localization. *J Neurooncol*. 2006 Jan;76(1):65-70
22. Samuel M, Caputo E, Brooks DJ, Schrag A, Scaravilli T, Branston NM, Rothwell JC, Marsden CD, Thomas DG, Lees AJ, Quinn NP.: A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease: clinical outcome, MRI location and complications. *Brain*. 1998 Jan;121 ( Pt 1):59-7
23. Strutt AM, Lai EC, Jankovic J, Atassi F, Soety EM, Levin HS, Grossman RG, York MK.: Five-year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Surg Neurol*. 2008 DOI: 10.1016/j.surneu.2008.03.039
24. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH.: Treatment of advanced Parkinson's disease by subthalamotomy: one-year results. *Mov Disord*. 2003 May;18(5):531-8
25. Tseng HM, Su PC, Liu HM, Liou HH, Yen RF: Bilateral subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *Surg Neurol*. 2007;68 Suppl 1:S43-50;
26. Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, Evatt M, Green J, McDonald W, Haber M, Barnhart H, Wahlay N, Triche S, Mewes K, Chockkan V, Zhang JY, DeLong MR.: Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003 May;53(5):558-69
27. York MK, Lai EC, Jankovic J, Macias A, Atassi F, Levin HS, Grossman RG: Short and long-term motor and cognitive outcome of staged bilateral pallidotomy: a retrospective analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(9):857-66;

## Оригинални статии

# ПРЕДЛОЖЕНИЕ НА НОВИ ЕЛЕКТРОДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА (ПЪРВИТЕ ДВЕ СЕДМИЦИ) НА ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ НА GUILLAIN-BARRE

Д. Атанасова<sup>1</sup>, Н. Мурадян<sup>1</sup>, Б. Ишнекова<sup>1</sup>, М. Миланова<sup>1</sup>, И. Миланов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУА”, клиника по неврология, София

<sup>2</sup> СБАЛНП “Св. Наум”, София

### SUMMARY

#### PROPOSED NEW ELECTRODIAGNOSTIC CRITERIA FOR EARLY DIAGNOSIS (FIRST TWO WEEKS) OF GUILLAIN-BARRE SYNDROME

*D. Atanasova, N. Muradyan, B. Ishpekova, M. Milanova, I. Milanov*

Electrodiagnostic criteria for demyelinating and axonal types of lesion in Guillain-Barre syndrome (GBS) are continuously modified and updated, aiming to increase their sensitivity, to reduce their invasion and to improve their application in clinical practice.

**PATIENTS AND METHODS:** 40 patients with GBS were included. Patients were repeatedly electrophysiologically tested – from the time of hospitalization till the end of the first year from disease onset.

**RESULTS:** The most frequent abnormal electroneurographic parameters detected in 2 or more nerves in the early GBS stage were: abnormal H reflex and F waves, abnormal SNAPs, partial proximal motor conduction block, presence of single A waves and prolonged distal motor latencies. We suggest new electrodiagnostic criteria for diagnosis of segmental (demyelinating and axonal) type of lesion in the first two weeks of GBS onset.

**DISCUSSION:** Using these criteria we diagnosed electrophysiological data for demyelination in two or more nerves in 20 (58.8%) of all GBS patients in the early phase of disease. We confirm that segmental demyelination is the most frequent and early pathomorphological finding in GBS. Proposed criteria for demyelination have a relatively higher level of sensitivity for diagnosis of GBS in the early phase.

**KEY WORDS:** Guillain-Barre syndrome, GBS, polyneuropathy, electrodiagnostic criteria, electroneurography.

### РЕЗЮМЕ

Електродиагностичните критерии за демиелинизиращ и аксонален тип на увреда при пациенти със синдром на Гилен-Баре (СГБ) непрекъснато се модифицират и актуализират с цел повишаване на тяхната чувствителност, намаляване на инвазивността им и улесняване на приложението им в клиничната практика.

**КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ:** включени са 40 пациенти със СГБ. Всички те са многократно електромиографски изследвани – от деня на хоспитализацията до края на първата година от началото на заболяването.

**РЕЗУЛТАТИ:** Най-честите абнормни ЕНГ отклонения, установени в два или повече нерви на четирите крайника в ранния стадий на СГБ са: абнормният Н-рефлекс и F-вълни, абнормният СНАП, частичният проксимален БП по двигателните влакна, наличие на единични А-вълни и удължените дистални моторни латенции. Пред-

лагаме нови ЕНГ критерии за сегментен тип на увреда (демиелинизиращ и аксонален) в първите две седмици от началото на СГБ.

**ОБСЪЖДАНЕ:** Чрез предложените ЕНГ критерии ние сме диагностицирали данни за демиелинизация в два или повече периферни нерви при 20 (58.8%) от всички пациенти със СГБ в ранната фаза на заболяването. Ние потвърждаваме, че сегментната демиелинизация е най-честата и най-ранна патоморфологична находка при СГБ. Предложените от нас ЕНГ критерии за демиелинизация имат сравнително по-високо ниво на чувствителност (66.7%) за поставяне на диагнозата в ранния стадий на СГБ.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Синдром на Гилен-Баре, СГБ, полиневропатия, електродиагностични критерии, електромиография.

Синдромът на Гилен-Баре (СГБ) представлява остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия с годишна заболеваемост 1-2/100 хил. население (4,6,7). Заболяването се диагностицира въз основа на общоприети в литературата клинични, електромиографски и ликворологични критерии (5,12,13). Според съвременните схващания обаче диагнозата се поставя при изпълнение само на клиничните и електродиагностични критерии за демиелинизация (3,10,11,17). Данните за белтъчно-клетъчна дисоциация подкрепят диагнозата, докато биопсията на периферен нерв е незагъжителен етап в цялостният диагностичен комплекс. Следователно електромиографското изследване е придобило първостепенно значение за поставяне на диагнозата при пациенти със СГБ. Няколко електрофизиологични проучвания, проведени през последните години, непрекъснато модифицират и актуализират електромиографските (ЕНГ) критерии за демиелинизиращ и аксонален тип на увреда при СГБ с цел повишаване на тяхната чувствителност, намаляване на инвазивността им и улесняване на приложението им в клиничната практика (3,10,11). Тенденцията в избора на ЕНГ критериите е свързана с изискване на все по-малко белези за демиелинизация (един или повече) или комбинации от тях в два или повече периферни нерви. Смята се, че модифицираните ЕНГ критерии трябва да бъдат по-чувствителни за диагностициране на ранни увреди в по-проксималните периферно-нервни сегменти. Следователно все още остава актуален въпросът за ранната диагностика при СГБ (в първите седмици на заболяването), което поставя диагностични предизвикателства в този клиничен период.

Целта на настоящото изследване е да се проведе електрофизиологично проучване в ранния стадий на СГБ (до 15-я ден от началото на заболяването) с установяване на патологичните ЕНГ отклонения и анализ на ди-

агностичната им стойност в този период. Въз основа на получените резултати да се направи опит за предложение на собствени ЕНГ критерии, чувствителни за ранния стадий на СГБ.

#### КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

В това проучване са включени 40 пациенти със СГБ (23 мъже и 17 жени, на възраст от 14 до 73 год.) за период от 3 години и половина (от м. ноември 2001 до м. май 2005), които са диагностицирани и лекувани в клиника по неврология на УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ", София. Всички пациенти са изпълнили общоприетите клинични, ликворологични (5) и електроневрографски критерии за демиелинизиращ и аксонален тип на увреда (12, 13), от които като задължителни за поставяне на диагнозата сме приели изпълнението на клиничните и ЕНГ критерии. Лумбална пункция с изследване на ликвор е проведено еднократно при всички пациенти след първата седмица от началото на заболяването. Инвалидизацията на болните е оценявана според функционалната скала на Hughes (14).

#### ЕЛЕКТРОНЕВРОГРАФСКИ МЕТОД НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В нашето проучване са използвани добре известните ЕНГ критерии, предложени от групата INCAT за демиелинизиращ тип на увреда, 2001 (13), както и тези за предимно аксонално засягане, предложени от Но TW и съавт., 1995 [12], които обаче бяха в лека степен модифицирани от нас при започване на проучването. Това беше необходимо във връзка с поставената цел за ранна диагноза на патологични ЕНГ отклонения и повишаване на тяхната диагностична чувствителност в първите две седмици от началото на СГБ.

Пациентите са многократно ЕНГ изследвани – от деня на хоспитализацията (до 15-я ден от началото на СГБ) до края на първата година от началото на заболяването (до 30-я ден, до III-я месец, до VI-я месец, до IX-я месец, до XII-я месец). Всеки болен със СГБ е изследван средно по 3 пъти (от 1 до 5 пъти) за целият период на проследяване (една година). Броят на индивидуалните изследвания е определян в зависимост от времето за достигане на пълно ЕНГ възстановяване на показателите или при тяхното трайно стабилизиране за период поне от 3 месеца.

За всички пациенти е използвана създадена от нас стандартна ЕНГ програма за изследване на периферните нерви. Използвани са следните ЕНГ методики както в ранния стадий на СГБ, така и при проследяващите изследвания: 1/. Скорост на провеждане по двигателните влакна, включително изследване на F-вълни и анализ на A-вълни; 2/. Скорост на провеждане по сетивните влакна; и 3/. Изследване на H-рефлекс. По преценка са използвани и допълнителни ЕНГ методики (симпатиков кожен отговор и др.).

Получените ЕНГ резултати са сравнени със здрава контролна група (20 мъже и 30 жени на средна възраст 45 години).

#### РЕЗУЛТАТИ

В първите две седмици от началото на СГБ са изследвани 34 (85%) от всички пациенти. От тази група при 20 от тях ЕНГ резултатите са класифицирани като такива с демиелинизиращ тип на увреда, шест – с аксонален тип на увреда и 8 – с проксимален тип на увреда.

Подобно на резултатите на други автори (3,10) ние

установяваме, че отклоненията в показателите на H-рефлекса са едни от най-често регистрираните в първите две седмици на СГБ – в 90% от изследваните нерви. Най-честите отклонения са свързани с намаление на неговата амплитуда и намалено Н/М амплитудното отношение – двустранно при 48 изследвани нерви (80%). По-рядко са регистрирани промени в латенцията на H-рефлекса и Н-М интервала – при 32 (53.3%) нерви. Само при 6 (10%) от изследваните нерви H-рефлексът е получен с нормални параметри.

Нашите резултати показват, че абнормните F-вълни също са едни от най-честите ЕНГ отклонения в ранния стадий на СГБ. В този стадий са установени данни за ранни патологични отклонения в проксималния сегмент на 107 периферни нерви на четирите крайника. При 65 (34.2%) от тях е отчетен намален процент на F-вълните под 60% за долни крайници и под 75% за горни крайници. Това е особено изразено за nn. fibulares с демиелинизиращ тип на увреда – 20 нерви (10.5%). При останалите 42 (22.1%) периферни нерви F-вълните липсват, отново с предилекция към nn. fibulares с демиелинизиращ тип на увреда – 11 нерви (5.8%).

При изследване на 137 периферни нерви (72.1%) в първите две седмици на СГБ ние сме регистрирали удължени латенции на F-вълните над горната граница на нормата (ГН), но само при 50 (26.3%) от тях са отчетени забавени латенции > 120% от ГН в два или повече нерви. Проводимостта е особено забавена в проксималния сегмент на nn. fibulares, nn. tibiales, nn. medianus и n. ulnaris с демиелинизиращ тип на увреда.

Друг често регистриран абнормен ЕНГ показател в ранния стадий на нашето проучване са A-вълните. Чрез тях е установена сегментна демиелинизация по протежението на 74 (38.9%) периферни нерви. Най-често A-вълните са регистрирани от периферните нерви на долни крайници – 61 (32.1%) с предилекция към nn. tibiales – 38 (20%) и nn. fibulares – 23 (12.1%). По-често ние сме получавали A-вълни при демиелинизиращия тип на увреда – 51 нерви (26.8%) в сравнение с проксималния тип – 14 нерви (7.4%) и аксоналния – 9 нерви (4.7%). При изследването на 49 (25.8%) нерви на четирите крайника са регистрирани единични A-вълни (до 2 A-вълни) и в по-малък процент от случаите – 25 нерви (13.2%) - мултиплени A-вълни ( $\geq 3$  A-вълни).

Един от най-често регистрираните абнормни показатели при нашите пациенти в ранния стадий на СГБ е частичният блок на провеждане (БП) по двигателните влакна. Чрез него са установени ЕНГ данни за сегментна демиелинизация в проксималните и дистални отдели на 90 (47.4%) периферни нерви. От тях при изследването на 84 (44.2%) нерви е регистриран частичен проксимален блок на провеждане (спагане на проксималната амплитуда или площ на СМАП с повече от 20%). Най-често сме получавали проксимален БП в два или повече нерви на долните крайници (56 нерви – 29.5%), предимно по nn. tibiales, следвани от nn. fibulares и в един или повече нерви на горни крайници – 28 (14.7%) n. medianus и n. ulnaris. По-често е установен при демиелинизиращия тип на увреда – 62 нерви (32.6%), следван от аксоналния тип – 15 нерви (7.9%) и проксимален тип на увреда – 7 нерви (3.7%).

Само при изследването на 6 (3.2%) периферни нерви сме получили частичен дистален БП – спагане на дисталната амплитуда или площ на СМАП с повече от 20%.

При изследване на сетивните влакна на 102 периферни нерви на ръцете и краката в първите две седмици на СГБ сме установили патологични отклонения в показа-

телите на 65 (63.7%) от тях. Най-често сме регистрирали промени само в амплитудата на сетивния нервен акционен потенциал (СНАП) - понижена под долната граница на нормата (ДГН) при изследването на 29 периферни нерви (28.4%). Тези промени са по-изразени за *pp. medianus* и *ulnaris* с демиелинизиращ тип на увреда – 11 нерви (10.8%), следвани от аксоналния тип – 4 нерви (3.9%) и проксимален тип – 4 (3.9%) нерви. От изследваните нерви на долни крайници, по-често е засегната амплитудата на *p. suralis* при демиелинизиращия – 7 (6.9%) нерви и аксонален тип на увреда – 2 нерви (1.9%). При 12 (11.8%) от всички СНАП е установено липса на отговор на СНАП. При изследването на 37 (36.3%) от всички сетивни нерви на ръцете и краката не са установени патологични отклонения в ЕНГ показателите.

Увредата на дисталния сегмент на периферните нерви сме оценявали чрез изследване на дисталните моторни латенции. В ранния стадий на СГБ сме регистрирали удължени дистални моторни латенции над ГГН при изследването на 94 (49.5%) периферни нерви. Но, само при 30 (15.8%) нерви на четирите крайника дисталните латенции са удължени над 125% от ГГН в един или повече нерви. Най-често това се установява за нервите на краката – 24 (12.6%) – *pp. fibulares*, *pp. tibiales* с демиелинизиращ тип на увреда, следвани от аксоналния тип на увреда.

Промените в площта на проксималния и дистален сумарен моторен акционен потенциал (СМАП) са едни от най-често регистрираните и важни показатели в ранния стадий на СГБ за оценка на броя на активираните бързи и бавни влакна на периферните нерви, както и синхронизацията на импулса. Като намаление на площта на СМАП в това проучване е прието редуциране на площта с 50% и повече процента от ДГН, без увеличение на продължителността на СМАП. При изследването на 50 (26.3%) нерви на четирите крайника е регистрирана намалена площ на дисталния СМАП и при 58 (30.5%) нерви – намаление на площта на проксималния СМАП. Площта на дисталния и проксимален СМАП е най-силно редуцирана при аксоналния тип на увреда – 34 нерви (17.9%). Най-често патологичните отклонения са регистрирани от периферните нерви на долни крайници, предимно за *pp. tibiales* – 43 нерви, следвани от *pp. fibulares* – 39 нерви.

Чрез изследване на темпоралната дисперсия (ТД) е оценена синхронизацията на импулса по активираните нервни влакна в ранния стадий на СГБ. В това проучване ние сме дефинирали абнормната темпорална дисперсия като увеличение над 15% от ГГН на блока в продължителността на СМАП, независимо от промените в амплитудата. Ние използваме същите критерии за абнормна ТД, приети в литературата, но предлагаме нова дефиниция на показателя. Тя е регистрирана при изследването на 25 (13.2%) периферни нерви на ръцете и краката. Най-често абнормна ТД е установена за нервите на краката – 19 (10%) с демиелинизиращ и аксонален тип на увреда. Следователно, резултатите показват, че абнормната темпорална дисперсия не е характерно ЕНГ отклонение и се регистрира рядко в ранния стадий на СГБ.

Нашите резултати показват, че промените в амплитудата на СМАП са сигурен показател за аксонален тип на увреда при СГБ когато са понижени с  $\geq 50\%$  от ДГН или липсват. В ранния стадий на СГБ сме установили намалена амплитуда на СМАП под ДГН при изследването на 60 (31.6%) периферни нерви на горни и долни крайници. Но, само при 35 (18.4%) от тях (6 болни) амплитудата на СМАП е понижена с  $\geq 50\%$  от ДГН и само при изследването на един нерв (*p. fibularis*) е регистрирано пълно

биоелектрично мълчание (липсва СМАП). Тези промени са най-изразени за нервите на краката с аксонален тип на увреда – 14 (7.4%).

Най-рядко регистрираните от нас ЕНГ отклонения в първите две седмици на СГБ са свързани с промени в скоростта на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви. При изследване на 182 (95.8%) нерви на горни и долни крайници е установена нормална или към долна граница на нормата скорост на провеждане (СП) по двигателните влакна на периферните нерви. Само при 8 (4.2%) от всички изследвани нерви (5 пациенти) е регистрирана забавена СП < 70% от ДГН. Тези промени са установени за нервите на четирите крайника с демиелинизиращ тип на увреда – 7 (3.7%) и само за един нерв с аксонален тип на увреда (0.5%).

Въз основа на описаните по-горе ранни ЕНГ абнормни отклонения, в настоящото проучване предлагаме задължителни белези за сегментна демиелинизация и аксонална увреда като диагностични критерии в ранния стадий на СГБ (табл. 1, табл.2).

### ОБСЪЖДАНЕ

За разлика от клиничните критерии, които са общоприети за поставяне на диагнозата, при СГБ все още няма утвърден консенсус за електрофизиологичните критерии за демиелинизиращ и аксонален тип на увреда (2,9,16,17). През последните години са проведени няколко електрофизиологични проучвания, които целят да установят специфичността и чувствителността на електромиографските критерии за диагностика при СГБ (3,10,11). Именно авторите на тези проучвания оформиха съвременните тенденции в електродиагностиката при СГБ, свързани с установяване на все по-ранни ЕНГ критерии за сегментна перифернонервна увреда (демиелинизация и/или аксонална увреда), както и определяне на тяхната чувствителност и специфичност в този начален стадий на СГБ. Това ни даде основание да проучим, докажем и предложим нови по-чувствителни електродиагностични критерии за диагностика на СГБ в неговия ранния стадий.

В настоящото изследване сме проучили абнормните ЕНГ отклонения в първите две седмици от началото на СГБ при пациенти, които са изпълнили задължителните клинични критерии за включване в групата, с или без данни за белтъчно-клетъчна дисоциация в лумбалния ликвор. Получените резултати потвърждават съобщенията на редица автори (2,3,10,11,16,17), че най-честите абнормни ЕНГ отклонения, установени в два или повече нерви на четирите крайника в ранния стадий на СГБ са: абнормният Н-рефлекс и F-вълни, абнормния СНАП, частичния проксимален БП по двигателните влакна, наличие на единични А-вълни и удължените дистални моторни латенции.

Ние също установяваме абнормен Н-рефлекс в голям процент от случаите - 90%, подобно на резултатите, получени в ранния стадий на СГБ от други проучвания (3,10). Потвърждаваме, че най-честите отклонения са свързани с промяна в неговата амплитуда и Н/М амплитудното отношение, характерно за демиелинизиращия тип на увреда при СГБ. За разлика от общоприетите диагностични критерии обаче, ние сме приели абнормния Н-рефлекс като задължителен критерий за сегментна демиелинизация в първите две седмици на СГБ само при условие, че пациентите са покрили клиничните критерии за включване в групата.

В настоящото проучване по-често се установяват

удължени латенции на F-вълните над ГГН, както и намален процент на същите, но само при малка част от тях латенциите са забавени над 120% от ГГН и/или липсват, т.е. покриват общоприетите критерии за абнормни F-вълни (1,3,9,10,11). Получените от нас резултати най-вероятно се дължат на факта, че в началния стадий на

Таблица 1. Нови ЕНГ критерии, предложени от нас, за сегментна демиелинизация в първите две седмици от началото на СГБ.

<b>Задължителни ЕНГ критерии</b>	
<b>Да са изпълнени 3 от 5-те критерия в два или повече периферни нерви</b>	
<b>Частичен БП или абнормна ТД</b>	- Сигурен: спадане амплитудата или площта на СМАП, получен при проксимална стимулация с повече от 20% за ръцете и краката в сравнение с амплитудата или площта на СМАП получен при дистална стимулация. Продължителността на проксималния СМАП не трябва да надвишава 15% от ГГН;
<b>F-вълни</b>	- Възможен (ТД): БП >20% с продължителност на СМАП >15% от ГГН - намален процент < 60% за долни крайници и < 75% за горни крайници или липсващи F-вълни; - удължени латенции на F-вълните над ГГН
<b>A-вълни</b>	единични ( $\leq 2$ A-вълни) или мултиплени ( $\geq 3$ A-вълни)
<b>Дистални моторни латенции</b>	Удължени над ГГН
<b>H-рефлекс</b>	Намалена амплитуда, намалено Н/М амплитудно отношение, липса на H-рефлекс или удължена латенция на H-рефлекса
<b>Незадължителни критерии</b>	Забавена СП < 70% от ДГН; хронодисперсия на F-вълните (над 5ms за ръцете и 10ms за краката); блок в площта на СМАП; абнормни СНАП – забавена СП по сетивните влакна, удължено АВ и/или намалена амплитуда на СНАП

СГБ все още патологичния процес не е ангажирал достатъчен брой миелинизирани нервни влакна и тежестта им на увреда е все още леко изразена. Всички пациенти обаче с абнормни F-вълни са изпълнили клиничните критерии за включване в групата и са започнали ефективно имуномодулиращо лечение. Ето защо за разлика от приетите диагностични критерии в литературата (1,3,9,10,11) за ранния стадий на СГБ ние сме приели като абнормни F-вълни, всички, които притежават латенции надвишаващи ГГН и наличност – под 60% за краката и под 75% за ръцете. Ние потвърждаваме, че F-вълните са сигурен и чувствителен белег за проксимална демиелинизация само в случаите, когато те се регистрират с абнормни показатели и установяване на запазен дистален перифернонервен сегмент.

Таблица 2. Нови ЕНГ критерии, предложени от нас, за сегментна аксонална увреда в първите две седмици от началото на СГБ.

<b>Задължителни ЕНГ критерии</b>	
<b>Да са изпълнени 3 от 5-те критерия в два или повече периферни нерви</b>	
<b>Амплитуда на СМАП</b>	Намалена с повече от 50% от ДГН или липсва при стимулация;
<b>Площ на СМАП</b>	редуцирана с $\geq 50\%$ от ДГН, без увеличение на продължителността на СМАП;
<b>СНАП</b>	намалена амплитуда или липса на СНАП;
<b>СП по двигателните влакна</b>	Забавена до 40% от ДГН;
<b>Други белези за демиелинизация</b>	Отсъствие на забавена СП по двигателните влакна с повече от 70% от ДГН или други белези за демиелинизация;
<b>Незадължителни критерии</b>	абнормна темпорална дисперсия (блок в продължителността на СМАП > 15% от ГГН);

Нашиите резултати потвърждават съобщенията на редица автори (2,3,10,11,16,17), че частичният БП е чувствителен диагностичен критерий за сегментна демиелинизация при спадане на амплитудата или площта на СМАП с  $\geq 20\%$  при липса на абнормна темпорална дисперсия. Но, за разлика от същите автори ние не разделяме стойността на БП за долни и горни крайници (20% за ръцете и 50% за краката) и сме установили, че при пациентите с типична клинична картина за СГБ, със или без данни за белтъчно-клетъчна дисоциация в ликвора, диагностичната минимална стойност на БП е една и съща за ръцете и краката  $\geq 20\%$ .

Нашиите резултати показват, че за началния стадий на СГБ са характерни единичните A-вълни, регистрирани предимно от нервните на долни крайници с демиелинизиращ тип на увреда, което се съобщава и от други автори (15). За разлика от това проучване обаче (15) ние намираме по-малка честота на A-вълните в изследваната група пациенти – 38.9%, което най-вероятно се дължи на несходство в клиничните контингенти на двете проучвания. Ние считаме, че единичните и мултиплени A-вълни са чувствителен белег за сегментна демиелинизация в ранния стадий на СГБ.

В нашето проучване стигаме до заключението, че в първите две седмици на СГБ, когато пациентите са изпълнили задължителните клинични критерии за поставяне на диагнозата, със или без данни за ликворна белтъчно-клетъчна дисоциация, получените абнормни ЕНГ показатели за сегментна демиелинизация (H-рефлекс, F-вълна, частичен БП и A-вълна) могат да бъдат единствените белези за потвърждаване на диагнозата. Ето защо ние смятаме, че те са чувствителни индикатори за диагностициране на ранни патологични отклонения по протежението на периферните нерви, поради което ние сме ги приели като задължителни диагностични критерии в първите две седмици на СГБ.

Известно е, че чрез конвенционалното ЕНГ изследване се определя максималната СП и максималната амплитудата на СМАП, а това осигурява информация само за селектирана група нервни влакна, а именно само за най-бързо провеждащите влакна с най-голям диаметър (добре миелинизирани A-влакна). Ето защо в нашето проучване сме обърнали особено внимание на абнормните отклонения в площта на СМАП, защото той дава информация не само за бързо провеждащите A-влакна, но и за състоянието на по-бавните и по-слабо миелинизирани B-влакна, както и синхронизацията на импулса.

Нашиите резултати показват, че промените в площта на СМАП са често регистрирани ЕНГ отклонения в ранния стадий на СГБ, които са наблюдавани при всички типове на увреда, но са най-чувствителни за диагностиката на аксонални увреди. За разлика от други проучвания, обаче ние даваме точна дефиниция на показателя, чиито абнормни отклонения сме приели като задължителни диагностични критерии за аксонален тип на увреда в първите две седмици на СГБ.

В нашето проучване потвърждаваме, че дисталните латенции (ДЛ) са едни от често регистрираните и ранни ЕНГ отклонения при демиелинизация тип на увреда (8,9,11,16) и са задължителен критерий за поставяне на диагнозата. Но, за разлика от съществуващите в литературата критерии за абнормни ДЛ, ние сме приели тези латенции, които са забавени над ГГН и/или над 125% от ГГН с цел повишаване чувствителността на диагнозата в ранния стадий на заболяването.

Нашиите резултати потвърждават, че в ранния стадий на СГБ, скоростта на провеждане е забавената в

малък процент от случаите и е сигурен показател за демиелинизация при понижаване с по-малко от 70% от ДГН. Ние потвърждаваме, че за ранния стадий на заболяването е характерна проксималната сегментна демиелинизация, която води до регистриране в 1/3 от случаите на нормални ЕНГ резултати (3,10,11,16,17). Ето защо за разлика от други автори, ние сме приели забавената СП по дъвигателните влакна като незагължителен критерий за поставяне на диагнозата в първите две седмици на СГБ.

В това проучване установяваме, че в по-голям процент от случаите (63.7%) в ранната фаза на СГБ са въввлечени и сетивните влакна, което не потвърждава резултатите на някои автори, които посочват по-малка честота на засягане (2,8,9,16). Най-честото абнормно отклонение в показателите на СНАП е промяната в амплитудата му и регистриране на характерното за демиелинизация тип на увреда абнормен електрофизиологичен патерн „нормален СНАП от n. suralis – абнормен СНАП от n. medianus” – в 28.4% от случаите.

В това проучване ние предлагаме нови ЕНГ критерии (загължителни и подкрепящи) за диагностиката на сегментен (демиелинизиращ и аксонален) тип на увреда в първите две седмици от началото на СГБ (табл. 1, табл. 2). Предложените от нас критерии се различават от съществуващите в литературата (1,3,5,9,10,11,12,13,16) по това, че са модифицирани по такъв начин, за да осигурят по-голяма чувствителност на диагностиката в ранния стадий на СГБ. А именно нашите критерии се различават от тези на други изследователски групи по 1/. избора на загължителните и подкрепящи диагностични ЕНГ показатели, 2/. критериите, чрез които тези показатели са определяни като абнормни и 3/. минималният брой нерви по които се изискват абнормни ЕНГ отклонения (два или повече нерви). Предложените от нас критерии имат диагностична стойност само при пациенти, които са покрили загължителните клинични критерии, предложени от A. Asbury и D. Cornblath (5). Чрез използването на тези критерии ние сме диагностицирали ЕНГ данни за демиелинизация в два или повече нерви при 20 (66.7%) от всички пациенти, изследвани в ранния стадий на СГБ. Ние потвърждаваме, че сегментната демиелинизация е най-честата и ранна патоморфологична находка при СГБ. Смятаме, че предложените от нас критерии са чувствителни за диагностиката на сегментен тип увреда в ранния стадий на СГБ, което осигурява ранна диагноза и навременно започване на имуномодулиращо лечение.

J. Meulstee и съавт. в проучване върху 135 пациенти със СГБ (15) установяват, че чувствителността на критериите за демиелинизация, предложени от A. Asbury и D. Cornblath (5) за поставяне на диагнозата е различна в отделните етапи на СГБ. Според авторите тя варира между 3-36% по време на първата седмица от началото на заболяването и се повишава до 13-46% към края на първия месец. В проучване на A. Al-Shekhlee и съавт. (3) обаче се посочва по-висок процент на чувствителност на критериите в ранния стадий на СГБ – до 64%. Следователно в сравнение с представените ЕНГ критерии на други изследователски групи, предложените от нас критерии за демиелинизация имат сравнително по-високо ниво на чувствителност (66.7%) за поставяне на диагнозата в ранния стадий на СГБ.

Нашите препоръки за поставяне на ранна и сигурна диагноза при пациенти със СГБ са следните: 1/. Изпълнение на загължителните клинични критерии за СГБ; 2/. ЕНГ изследванията да се провеждат във възможно най-

ранен стадий на заболяването (до 14-я ден), след което да се проследи динамиката на периферно-нервните увреда след две и четири седмици; 3/. Да се изследват 4 нерви на долни крайници и 2 нерва на ръцете (дъвигателни и сетивни влакна); 4/. Да се използват загължително електроневрографските методи на изследване: скорост на провеждане по дъвигателни и сетивни влакна, изследване на F-вълна, A-вълна, H-рефлекс. 5/. Регистриране на абнормни ЕНГ отклонения в поне два периферни нерва.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пациентите със СГБ е необходимо поставяне на ранна и сигурна диагноза, която да позволи ранно започване на имуномодулиращото лечение. Това ще се постигне чрез използване на надеждни ЕНГ критерии, които трябва да бъдат достатъчно чувствителни и специфични за СГБ, особено в неговия началния стадий (първите две седмици).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*, 1991, 41, 617-618.
2. Albers, J.W., Kelly, J.J. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve*, 1989, 12, 435-451.
3. Al-Shekhlee, A., Hachwi, R.N., Preston, D.C., Katiirji, B. New criteria for early electrodiagnosis of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2005, 32, 66-72.
4. Alter, M. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome. *Annals of Neurology*, 1990, 27, 7-12.
5. Asbury, A.K., Cornblath, D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Annals of Neurology*, 1990, 27, 21-24.
6. Bogliun, G., Beghi, E. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2004, 110, 100-106.
7. Chio, A., Cocito, D., Leone, M., et al. Guillain-Barre syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology*, 2003, 60, 1146-1150.
8. Cornblath, D.R., Mellits, E.D., Griffin, J.W., et al. Motor conduction studies in Guillain-Barre syndrome: Description and prognostic value. *Annals of Neurology*, 1988, 23, 354-359.
9. Cornblath, D.R. Electrophysiology in Guillain-Barre syndrome. *Annals of Neurology*, 1990, 27, 17-20.
10. Gordon, P.H., Wilbourn, A.J. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barre syndrome. *Archives of Neurology*, 2001, 58, 913-917.
11. Hadden, R.D., Cornblath, D.R., Hughes, R.A., et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. *Annals of Neurology*, 1998, 44, 780-788.
12. Ho, T.W., Mishu, B., Li, C.Y., et al. Guillain-Barre syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, 1995, 118, 597-605.
13. Hughes, R., Bensa, S., Willison, H., et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology*, 2001, 50, 195-201.
14. Hughes, R.A.C., Newsom-Davis, J.M., Perkin, G.D., Pierce, J.M. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*, 1978, 2, 750-753.
15. Kornhuber, M.E., Bischoff, C., Mentrup, H., Conrad, B. Multiple A waves in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve*, 1999, 22, 394-399.
16. Meulstee, J., van der Meche, F.G. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1995, 59, 482-486.
17. Ropper, A., Wijdicks, E., Shahani, B. Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barre syndrome. *Archives of Neurology*, 1990, 47, 881-887.

*Адрес за кореспонденция:*

*Д-р Диана Атанасова*

*УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”*

*Клиника по неврология*

*Ул. „Бяло море” 8*

*София, 1527*

*Тел: 02/ 9432 540*

*e-mail: drdiana2001@yahoo.co.uk*

## Описание на клиничен случай ВРОДЕНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ С МЕРОЗИНОВ ДЕФИЦИТ ПРИ ПЪРВИЯ ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ В БЪЛГАРИЯ

Т. Чамова<sup>1</sup>, В. Гергелчева<sup>1</sup>, И. Търнев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска“, МФ –София

<sup>2</sup> Нов Български Университет „Катедра по когнитивни науки и психология“

### SUMMARY

Congenital muscular dystrophies (CMD) are a group of genetically and clinically heterogeneous hereditary myopathies with predominantly autosomal recessive inheritance in which there are already at birth, marked hypotonia, generalized muscle weakness and frequently multiple contractures, associated with dystrophic pattern on muscle biopsy. The clinical course can be quite variable, comprising involvement of brain and eyes. CMD is classified into two main groups on the basis of the presence or absence of central nervous system (CNS) involvement: the pure (classic) form of CMD and CMD with brain structural anomalies and eye abnormalities. The pure form of CMD is further divided into two groups, depending on the presence or absence of laminin  $\alpha 2$  (merosin): merosin- positive and merosin-deficient CMD (MDCMD), respectively. Here we present a 3 years and 6 months old girl with clinically and genetically verified congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. She was born at term with generalized hypotonia, pes adductus equinovarus, pectus excavatus and progressive scoliosis. Her motor development is delayed, she has not been able to achieve independent walking until the age of 3 years and 6 months. Her neuropsychological development is not affected. The neurological examination at the age of 3 years and 6 months disclosed myopathic syndrome with predominant involvement of the axial and the proximal muscles of the lower limbs. The CK levels were mildly elevated. EMG showed myopathic pattern. The MRI scan of the brain established large bilateral subcortical hyperintense lesions on T2. The molecular genetic analysis detected the following mutations in LAMA gene in heterozygous state: exon 17: c.2350DupT p.Tyr784Leu и exon 32 c.4689\_4692DupGCAT p.Arg1566CysfsX13.

**KEY WORDS:** congenital muscular dystrophy, merosin, involvement of central nervous system.

### РЕЗЮМЕ

Вродените мускулни дистрофии (ВМД) са генетично и клинично хетерогенни наследствени миопатии с преобладаващ автозомно-рецесивен тип на унаследяване, характеризирани с проявяващи се от раждането или от ранно детство мускулна хипотония, забавено двигателно развитие, прогресиращата мускулна слабост, ставни контрактури и дистрофични промени при хистологично изследване на мускулите. Клиничното протичане в някои от случаите включва ангажиране на очите и мозъка. ВМД могат да се класифицират в две групи въз основа на наличието или липсата (чисти форми) на засягане на ЦНС. Чистите форми се разделят на мерозин- позитивни и мерозин- негативни.

Представяме пациентка на 3 год. и 6 месеца с гене-

тично и клинично доказана вродена мускулна дистрофия с мерозинов дефицит. Тя е с появили се от раждането генерализирана мускулна хипотония, еквиноварусни деформации на ходилата, pectus excavatus и прогресираща сколиоза. Двигателното ѝ развитие е забавено, като до 3 год и 6 мес. не е проходила. Невропсихичното развитие е нормално. От неврологичния статус се установява миопатен синдром с преобладаващо засягане на аксиалната и проксималната мускулатура на долни крайници. Параклиничните изследвания демонстрират повишени стойности на СРК, миогенна увреда; при МРТ на главен мозък се установяват обширни подкорови хиперинтензни при T2 лезии. При молекулярногенетичен анализ се установява хетерозиготно носителство на следните мутации в LAMA2-гена: exon 17: c.2350DupT p.Tyr784Leu и exon 32 c.4689\_4692DupGCAT p.Arg1566CysfsX13. което обуславя

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Вродена мускулна дистрофия, мерозин, засягане на Централната нервна система.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Вродените мускулни дистрофии (ВМД) са генетично и клинично хетерогенни наследствени миопатии с преобладаващ автозомно-рецесивен път на унаследяване, характеризирани с проявяващи се от раждането или от ранно детство мускулна хипотония, забавено двигателно развитие, прогресиращата мускулна слабост, ставни контрактури и дистрофични промени при хистологично изследване на мускулите.

Вродените мускулни дистрофии могат да се класифицират в четири основни групи въз основа на молекулярно-генетичните, клиничните и биохимичните им особености. (13):

- ВМД, вследствие дефект на ламинин  $2\alpha$ , водещ до първично засягане на базалната мембрана (ВМД с мерозинов дефицит MDC1A)
- ВМД, обусловени от абнормна гликозилация на  $\alpha$ -дистрогликана (синдром на Walker-Warburg, синдром на Fukuyama и ВМД Мускул-око-мозък или синдром на Santavuori)
- ВМД, свързани с нарушения, водещи до тежки контрактури (ВМД с ригиден гръбнак, ВМД на Ulrich)
- ВМД, поради първичен или вторичен дефицит на  $\alpha$ -7-интегрин

Друга възможна класификация разделя ВМД на две групи в зависимост от наличието или липсата на засягане на ЦНС (17).

- Чисти форми на ВМД, които се разделят на мерозин-позитивни и мерозин-негативни
- ВМД със засягане на ЦНС (синдроми на Walker-



Warburg, Fukuyama, ВМД Мускул-око-мозък)

ВМД с мерозинов дефицит е заболяване с АР (автомно-рецесивен) път на унаследяване, което се обуславя от мутации в *Laminin α-2* гена (LAMA) който се локализира в 6q2 и се състои от 65 екзона. Засегнатите индивиди са хомозиготи или двойни хетерозиготи по мутации в този ген, които могат да бъдат безсмислени, прогрезносмислени, сплайсинг или мутации с нарушаваща рамката на четене (4). Важно е тези мутации, обуславящи първичен дефицит на мерозин да се различат от дефектите в гликозилизацията на  $\alpha$ -дистрогликана, водещи до вторичен мерозинов дефицит (31).

Ламинините са големи тримерни гликопротеини, включени в състава на базалните мембрани, изградени от  $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\gamma$ - вериги (5; 21). Идентифицирани са пет различни  $\alpha$ - три  $\beta$ - и две  $\gamma$ - вериги (7). Различните изоформи на ламинина са изградени от различни комбинации от тези три вериги, свързани помежду си чрез дисулфидни мостове и се характеризират с тъканна-специфичност. LAMA-2 генът, чиито мутации водят до мерозин-негативни форми на ВМД, кодира алфа-2 веригата, представляваща една от субединиците на ламинин 2 ( $\alpha 2$ :  $\beta 1$ :  $\gamma 1$ - наречен още мерозин) и ламинин 4 ( $\alpha 2$ :  $\beta 2$ :  $\gamma 1$ - наречен още мерозин-s). Мерозинът се локализира се в базалната мембрана на миофибрилите, на Швановите клетки, на периферните нерви и на базалната мембрана на мозъчните кръвоносни съдове. Предполага се, че мерозинът има важно значение за изграждането на миелина и селективната филтрация на кръвно-мозъчната бариера (17, 22, 28). По отношение на клиниката съществуват сериозни вариации.

**Тежката форма**, дължаща се на пълна липса на мерозин, се характеризира с изразена мускулна слабост и атрофии, ставни контрактури, невъзможност да се постигне самостоятелна походка, дисморфни белези (голяма глава, дълги и тесни лица, отворена уста, високо небе), значително повишена креатинфосфокиназа в серума, специфични промени на бялото мозъчно вещество при МРТ-изследване. Не се откриват структурни аномалии на очите (20).

**Леките клинични варианти** се дължат на намалено количество на мерозин. Те са с по-късно начало, бавна прогресия, пациентите прохождат, а мускулната слабост е по типа пояс-крайник. При тях също се наблюдават промени в бялото мозъчно вещество и демиелинизация на невронална увреда (6, 17). Установено е, че количеството експресиран мерозин у тези болни няма прогностична стойност по отношение на тежестта на клинична изява. Когнитивни нарушения, епилептични пристъпи и нарушения в невроналната миграция се описват рядко при пациенти с ВМД с мерозинов дефицит (15; 16; 19). Структурни нарушения най-често се откриват в областта на окципиталния кортекс (19). Vigliano и съавт. (28) описват случай с пълна липса на ламинин  $\alpha$ -2, при който се установява окципитална полимикрогирия, епилептични пристъпи от 6-годишна възраст вкл. абсансен статус и умствено изоставане.

Основно значение при **диагностичното изясняване** на такива болни имат (12):

- Повишени стойности на СРК- по-високи от мерозин- позитивните форми.
- ЕМГ данни за миогенна увреда, а в някои от случаите и забавени скорости на провеждане по нервните влакна. Тази демиелинизация, засягаща предимно моторните и в по-малка степен

сетивните нерви се дължи на нарушената експресия на  $\alpha$ -2 верига на ламинина в областта на базалната мембрана на Шванова клетка-аксон връзките. Тя не се открива при всички пациенти (6, 17).

- **Хистологичното изследване** на мускули показва ендо- и перимизиална фиброза, вариация в размера на миофибрилите, некроза, разрастване на мастна тъкан, като основно значение има имунохистохимичното изследване с антитела спрямо епитопи на мерозина, което демонстрира неговата липса или дефицит.
- **МРТ на главен мозък**: Основен характерен отличителен белег на ВМД с мерозинов дефицит са дифузните хиперинтензни зони, описвани като „левкоенцефалопатия“ на T2 при МРТ- изследването (2, 3, 8, 10, 14, 28). Патогенезата на промените в бялото мозъчно вещество е свързана със смущения във филтрацията на ниво кръвно-мозъчната бариера и съдова свръхпропускливост поради дефицит на мерозин, който е компонент на базалната ламина на мозъчните съдове (1, 3, 10, 11, 30).
- **ЗЕП** са полезен метод за изучаване на корелациите между промените в бялото мозъчно вещество и МРТ- находката. Те са много чувствителни по отношение на ранни изменения в бялото мозъчно вещество (22). При пациенти с ВМД с мерозинов дефицит са описани смущения в ретино-кортикалното провеждане, изявяващи се с намалена амплитуда или удължена латенция на ЗЕП.
- **Генетичното изследване**, при което се търсят мутации в LAMA-2 гена, е важно с оглед пренатална диагностика при последващи бременности. **Пренаталната диагностика** може да се извършва чрез амниоцентеза или хорсион биопсия (между 10 и 12 гестационна седмица) и последващо имунохистохимично изследване за мерозин на взетия материал (23). В случай на идентифициран генетичен дефект в LAMA- гена на пробанда пренаталната диагностика може да осъществи чрез молекулярно-генетично изследване на амниотична течност или хорсионни вѐси.

**Диференциалната диагноза** на ВМД с мерозинов дефицит включва (9):

- Ранни форми на Emery-Dreifuss мускулна дистрофия (предимно аксиална и проксимална слабост, слабост на шийната мускулатура, ставни контрактури)
- Ранна форма на фациоскапулохумерална мускулна дистрофия (ранна слабост на лицевата мускулатура и тази на раменния пояс)
- Вродени миастении
- Вродени миопатии (типична находка на мускулната биопсия)
- СМА тип Werding-Hofmann
- Синдром на Marinescu- Sjogren (церебеларна атаксия и атрофия, дисморфни белези)
- Митохондриални миопатии
- Болест на Ротре (инфантилна форма)
- Левкодистрофии и левкоенцефалопатии (поради различие на МРТ- лезии при мерозинов дефицит (25, 28)

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациентка на 3г. и 6 месеца, родена от некръвнородствен брак, първа нормална бременност и раждане на термин с тегло 3500 г. От раждането са установени тежка генерализирана мускулна хипотония, вродени двустранно еквивалентни ходила, *rectus excavatus* (Фиг. 1, 2). Не са наблюдавани дихателни и сукателни смущения. Невропсихическото ѝ развитие е нормално, като е проговорила на 1 г. и 2 мес. Моторното ѝ развитие е забавено. Започнала да задържа главата си на 9 месеца, да седи на около година и половина. Пациентката не може да се изправи от легнало положение, не е ходила. Ограничени са движенията и в ръцете, трудно ги издига нагоре над 90° и настрани поради ограничена мускулна сила проксимално в раменния пояс. След рехабилитация се отчита известно подобряване в моторното развитие. Констатирана е прогресираща торакална сколиоза, по повод на което е хоспитализирана неколкостранно, като са установени високи стойности на креатинкиназа - 1117Е (на две години) 1260 Е (на 3 години) при нормални стойности на СГОТ и СГПТ. При първото пробедено ЕМГ-изследване (март 2008 г) е изказано съмнение за преднорогова увреда, респ. за спинална мускулна атрофия. При проведения ДНК анализ не е установен генен дефект за спинална мускулна атрофия и тази диагноза е отхвърлена. При втората ѝ хоспитализация през май 2009г. ЕМГ-изследването е с данни за миогенна увреда и е поставена диагноза Вродена миопатия и в ДД план е обсъдена Вродена мускулна дистрофия. През септември 2009 г е пробедено МРТ на глава и шия. Установен е дифузен оток на хемисфералното бяло мозъчно вещество фронтотемпоропарието-окципитално двустранно, незначителна дилатация на латералните мозъчни вентрикули, инверсия на нормалната шийна лордоза до степен на кифоза с максимална дорзална пропация-тялото на С4. Спиналните арахноидни пространства са неравномерно незначително разширени и в същата степен е дилатиран централния канал на миелина. Находката е интерпретирана като „левкоенцефалопатия”, вероятно митохондриална (Фиг. 3 а, б). Основна се несигурна фамилна обремененост- братовчедка на майката е обездвижена от ранна детска възраст с неясна диагноза. При последната ѝ хоспитализация на 3 год и 6 мес. обективно от неврологичния статус се установява: Миопатен синдром: генерализирана мускулна хипотония, по-изразена в горни крайници. Липсват коленни и ахилови СНР, а стилорадиалните, бицепсовите и трицепсови са отслабени. Мускулната сила и обемът на движенията в проксималните части на долни крайници са намалени повече отколкото в горните крайници и раменния пояс. Затруднено е изправянето на главата от легнало положение и отвъждането на ръцете над 90°. В легнало положение не се обръща от гръб по корем и обратно. Опората на краката и вертикализацията са силно затруднени. От параклиничните изследвания СРК е 3.5 пъти повишена- 606 Е (80-180); LDH- пъти 661; ALAT 24; ASAT 45. Проведеното ЕМГ-изследване е с данни за миогенна увреда. От м. Делтоидеус не са регистрират генервационни потенциали. От консултация с неврофталмолог се установява нормален за възрастта визуус; преден очен сегмент в норма; окуломоторика- съхранена във всички посоки в пълен обем. Очни гъна- витални папили, съдове и ретини в норма.

При пациентката се проведе молекулярногенетично изследване (секвениране на 65-те екзона от LAMA2-гена), което установи двойно хетерозиготно носител-

ство на мутации в LAMA2-гена. В екзон 17 се установява дупликация на един нуклеотид с.2350DipT с последваща аминокиселинна замяна р.Тур784Leu. В литературата липсват съобщени случаи за тази мутация в хомо- или двойно хетерозиготно носителство, но Leiden muscular dystrophy reading frame checker потвърждава, че дупликация в 17 екзон с.2323-?\_2450+?dip води до нарушение в рамката на четене с последващо смутена синтеза на мерозин. В екзон 32 дупликацията на 4 нуклеотида- с.4689\_4692DipGCAT води до аминокиселинна замяна на аминокиселината аргинин с цитозин р.Arg1566CysfsX13 в субединица 3а на протеина и се нарушава рамката на четене. Di Blasi и съавт. през 2005г. (4) съобщават за случай с дупликация в 32 екзон с.4692\_4695dip със същия ефект като при нашата пациентка р.Arg1566CysfsX13 и мутация в 25 екзон с установена липса на мерозин в хистологичния препарат от мускул. Препоръчително е генетично изследване на двамата родители за оценка на носителски статус и пренатална диагностика чрез хорион-биопсия и амниоцентеза при последващи бременности.

## ОБСЪЖДАНЕ

Представяме първия генетично верифициран случай на вродена мускулна дистрофия с мерозиново дефицит в България. Клиничната характеристика и МРТ подковорвите лезии в бялото мозъчно вещество са подобни на двете публикувани от Димова и Божинова (1) деца, при които тогава не са проведени генетични изследвания. Автозомно-рецесивният тип на унаследяване, съчетанието на клинично и инструментално доказана миопатия (тежката мускулна хипотония от раждането и забавено моторно развитие, миопатният синдром, повишените стойности на СРК, ЕМГ данните за миогенна увреда), и МРТ данните за обширни хиперинтензни Т2 лезии в подковорното бяло вещество фронтотемпоропарието-окципитално двустранно, без симптоматика на засягане на ЦНС насочват към диагнозата ВМД с мерозиново дефицит, която е верифицирана чрез молекулярно-генетично изследване на LAMA-2 гена в хромозома 6 с двойно хетерозиготно носителство на две мутации - в екзон 17 и в екзон 32, всяка от които свързана с промяна в рамката на четене и тежко нарушен синтез на мерозин, а най-вероятно съчетанието им води до липса на мерозин. Мутацията в екзон 17 с дупликация нуклеотид с.2350DipT с последваща аминокиселинна замяна р.Тур784Leu, е нова, не е описана в литературата, но е известно, дупликация в 17 екзон с.2323-?\_2450+?dip води до нарушение в рамката на четене с последващо смутена синтеза на мерозин. Мутацията в екзон 32 дупликацията на 4 нуклеотида- с.4689\_4692DipGCAT обуславяща аминокиселинна замяна на аминокиселината аргинин с цитозин р.Arg1566CysfsX13 в субединица 3а на протеина и нарушава рамката на четене (4). В диференциална диагностично отношение се обсъдиха други форми на вродени мускулни дистрофии, малко вероятни, поради липса на тежък лицев и очен дизморфизъм и нормалното невропсихическо развитие на детето. При вродените миопатии не се установяват значимо повишени СРК, МРТ лезии в главния мозък и не винаги ЕМГ отклонения. Възможността за наличието на левкодистрофия или левкоенцефалопатия (“Vanishing white matter” disease или детска атаксия с централна хипомиелинизация) (24, 25, 28), мегаленцефална левкоенцефалопатия със субкортикални кисти (28), хипомиелинизация и атрофия на базал-

ните ганглии и cerebellum (H-ABC) (26), левкоенцефалопатия със стволото и гръбначномозъчно засягане и повишен лактат (18) се обсъди поради МРТ данните за обширна подкорова демиелинизация, но те се характеризират се със забавено нервно-психично развитие, бавно прогресираща централна квадрипареза и церебеларна атаксия.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

При данни за вродена мускулна дистрофия с нормален интелект и характерните дифузни МРТ промени при T2 измерване в подкоровото бяло вещество е необходимо търсене на мутации в LAMA2-гена чрез секвенирането на 65-те екзона и генетични консултации и пренатална диагностика при следващи бременности в семейството.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Димова, П., В. Божинова. Вродена мускулна дистрофия със засягане на мозъчното бяло вещество: вероятен мерозинов дефицит при две деца. Педиатрия 2008; 48 (3):31-34.
2. Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 1389-1396.
3. Caro PA, Scavina M, Hoffman E, Pegoraro E, Marks HG. MR imaging findings in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20: 324-326.
4. Di Blasi C, Piga D, Brioschi P, Moroni I, Pini A, Ruggieri A, Zanotti S, Uziel G, Jarre L, Della Giustina E, Scuderi C, Jonsrud C, Mantegazza R, Morandi L, Mora M. LAMA2 gene analysis in congenital muscular dystrophy: new mutations, prenatal diagnosis, and founder effect. Arch Neurol. 2005 Oct;62(10):1582-6.
5. Engel J. Biochemistry. 1992; 31: 10643-10651
6. Ferreira LG, Marie SK, Liu EC, et al. Dystrophin-glycoproteins associated in congenital muscular dystrophy: immunohistochemical analysis of 59 Brazilian cases. Arq Neuropsiquiatr 2005;63:791-800.
7. Iivanainen A, Sainio K, Sariola H. and Tryggvason K. FEBS Lett. 1995;365:183-188
8. Jones KJ, Morgan G, Johnston H, et al. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. J Med Genet 2001; 38: 649-657.
9. Klein A, Clement E, Mercuri E, Muntoni F. Differential diagnosis of congenital muscular dystrophies. European journal of paediatric neurology.2008;12:371-377
10. Lamer S, Carlier RY, Pinard JM, et al. Congenital muscular dystrophy: use of brain MR imaging findings to predict merosin deficiency. Radiology 1998; 206: 811-816.
11. Lelte C, Reed UC, Otaduy MCG, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. Radiology 2005; 235: 190-196.
12. Leyten Q H, Gabreds F J M., Renierb W O, ter Laak H J. Congenital muscular dystrophy: A review of the literature. Clinical Neurology and Neurosurgery 1996;98: 267-280
13. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. Neuromuscul Disord. 2004; 14: 635-649
14. Pegoraro E, Marks H, Garcia CA, et al. Laminin alpha-2 muscular dystrophy: genotype/phenotype studies of 22 patients. Neurology 1998; 51:101-110.
15. Philpot J, Cowan F, Pennock J et al. Merosin- deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. Neuromusc Disord 1999;9:81-85.
16. Prandini P, Berardinelli A, Fanin M, et al. LAMA2 loss-of-function mutation

- in a girl with a mild congenital muscular dystrophy. Neurology. 2004;63:1118-1121
17. Reed U C. Congenital muscular dystrophy. Part 1. A review of phenotypical and diagnostic aspects. Arq neuropsiquiatr. 2009;67(1):144-168
18. Serkov SV, Pronin IN, Bykova OV et al. Five patients with a recently described novel leucoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate. Neuropediatrics 2004; 35: 1-5.
19. Sunada Y, Edgar TS, Lotz BP, Rust RS, Campbell KP. Merosin-negative congenital muscular dystrophy associated with extensive brain abnormalities. Neurology 1995;45:2084-2089.
20. Tezak Z, Prandini P, Boscaro M, et al. Clinical and molecular study in congenital muscular dystrophy with partial laminin alpha 2 (LAMA2) deficiency. Hum Mutat. 2003;21:103-111.
21. Timpl R. and Brown I. Matrix Biol. 1994; 14:275-281
22. Tormene A P, Trevisan C, Martinello F, et al. Alterations of the retino-cortical conduction in patients affected by Classical Congenital Muscular Dystrophy (CI-CMD) with merosin deficiency. Documenta Ophthalmologica. 1999; 98: 127-138
23. Vainzof M, Richard P, Herrmann R, Jimenez-Mallebrera C, Talim B, Yamamoto LU, Ledeuil C, Mein R, Abbs S, Brockington M, Romero NB, Zatz M, Topaloglu H, Voit T, Sewry C, Muntoni F, Guicheney P, Tome FM. Prenatal diagnosis in laminin alpha2 chain (merosin)-deficient congenital muscular dystrophy: a collective experience of five international centers. Neuromuscul Disord. 2005; 15: 588-94
24. Van der Knaap MS, Brath PG, Gabreels FJ et al. A new leucoencephalopathy with vanishing white matter. Neurology 1999; 48: 845-855.
25. Van der Knaap MS, Brath PG, Naidu S et al. Defining and categorizing leucoencephalopathies of unknown origin. MR approach. Radiology 1999; 213: 121-133.
26. Van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels P et al. Hypomyelination and atrophy of basal ganglia and cerebellum. Am J Neuroradiol 2002; 23: 1466-1474.
27. Van der Knaap MS, Pronk JC. Vanishing white matter disease. Lancet Neurology, 2006; 5 (5): 413-423.
28. van der Knaap MS, Smit LM, Barth PG, et al. Magnetic resonance imaging in classification of congenital muscular dystrophies with brain abnormalities. Ann Neurol 1997; 42: 50-59.
29. Vigliano P, Dassi P, Blasi CD, Mora M, Jarre L. LAMA2 stop-codon mutation: Congenital merosin deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. Eur J Paediatr Neurol 2008 Apr 11. [Epub ahead of print].
30. Villanova M, Malandrini A, Sabatelli P, et al. Localization of laminin alpha 2 chain in normal human nervous system; immunofluorescence and ultrastructural study. Acta Neuropathol 1997;94:567-571.
31. Zhang X, Vuolteenaho R, Tryggvason K. Structure of the Human Laminin a2-Chain Gene (LAMA2), Which Is Affected in Congenital Muscular Dystrophy. The journal of biological chemistry.1996. 271( 44), 27664-27669.

*Адрес за кореспонденция:*  
*Клиника по нервни болести,*  
*УМБАЛ „Александровска”,*  
*бул. Георги Софийски №1.*  
*E-mail: teodoratch@abv.bg*

## Описание на клиничен случай

# КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ДИХАТЕЛНО СЪННО НАРУШЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТ С МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ НА ДЮШЕН

Е.Ваврек, М.Миланова, Ф.Алексиев, В.Гергелчева, Т.Чамова, И.Търнев

УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, Клиника по неврология  
УМБАЛ „Александровска”, Клиника по неврология

### SUMMARY

#### A CASE REPORT OF A SLEEP DISORDERED BREATHING IN A PATIENT SUFFERING DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

*E.Vavrek, M.Milanova, F.Alexiev, V.Gergelcheva, T.Chamova, I.Tarnev*

*University Hospital “Tzaritza Ioanna-ISUL”, Sofia  
University Hospital “Alexandrovska”, Sofia*

Sleep disordered breathing is common in Duchenne muscular dystrophy and in the others neuromuscular diseases. The usual disturbances are sleep apnea (central and obstructive) and hypoventilation. The sleep apnea is typical in the first decade, while the hypoventilation is usual in the second decade. Regarding sleep disorders breathing and interchange of gases respectively, noninvasive nocturnal ventilation is started. Later the patients are switched to permanent ventilation. We present a case of a patient in the second decade with data for sleep hypoventilation and episodes of central and obstructive sleep apnea. The addition of CPAP improved the sleep quality. Noninvasive nocturnal ventilation was prescribed based on the sleep records, history, clinical and paraclinical data.

**KEY WORDS:** Duchenne muscular dystrophy, neuromuscular diseases, sleep apnea, sleep disorders.

### РЕЗЮМЕ

За мускулната дистрофия на Дюшен, както и за групите нервно-мускулни заболявания са характерни нарушения на дишането по време на сън. Описани са сънна апнея (централна и обструктивна) и хиповентилация. Сънната апнея се счита по-типична за първата, а хиповентилацията – за втората декада. Съобразно нарушенията на дишането, съответно на газообмена при сън при напредването на мускулната дистрофия на Дюшен се започва неинвазивна нощна и впоследствие постоянна вентилация. Описваме клиничен случай на пациент във втората декада, при който регистрирахме данни за сънна хиповентилация и епизоди на сънна апнея от централен и обструктивен тип. Добавянето на CPAP (постоянно позитивно налягане) доведе до подобрене и по отношение на апнеята и по отношение на хиповентилацията. Въз основа на анамнестичните, клинични и параклинични данни и на резултатите от сънните изследвания се предписа нощна неинвазивна вентилация.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** мускулна дистрофия на Дюшен, нервно-мускулни заболявания, сънна апнея, сънни нарушения.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Заболяванията с нарушено нервно-мускулно предаване заедно с мускулните заболявания се обединяват в групата на нервно-мускулните заболявания. Тези заболявания се характеризират с повишена мускулна уморемост и

слабост. Сред нарушенията, които са характерни за тези заболявания се описват и отклонения по време на сън. Проучванията в тази група заболявания са провеждани както при смесени групи болни, така и при пациенти с една диагноза. Мускулната дистрофия на Дюшен (МДД) се характеризира със сънни нарушения (1,15).

Сънната апнея е нарушение на дишането по време на сън, характеризиращо се с повтарящи се епизоди на спиране на дишането – апнеи или редукция поне 30% на въздушния поток – хипопнеи, придружени от падане в нивото на кислородната кръвна сатурация. Сънната апнея може да бъде централна, когато причината за апнеите и хипопнеите е намаление на дихателните усилия с ЦНС произход и обструктивна, когато се наблюдава обструкция на фарингеалната част на ГДП, при запазени респираторните усилия.

Обичайната за нервно-мускулните заболявания мускулна слабост на дихателната мускулатура, често се разкрива и е по-изразена по време на физиологичната за съня хипотония. Характерни за групата на нервно-мускулните заболявания сънни нарушенията са от дихателен тип. (15) Причините за тези нарушения са предимно, а при някои от заболяванията и изключително, от периферен тип, като в класическите проучвания нарушенията от централен тип се приемат за вторични (1,12). Сънните дихателни нарушения се развиват на различен етап от еволюцията на основното заболяване и честотата им варира (11,12,13)

За основни механизми, които водят до описаните нарушения се приемат:

1. Диафрагмална слабост. Ефектът от нея е най-значим по време на REM фазата на съня – в този периферен мускулната хипотония физиологично обхваща останалите дихателни мускули. Има данни, че влошаването на кислородната сатурация в REM фазата на съня кореспондира с намалението на виталния капацитет при преминаване от право в легнало положение (5,12).
2. Слабост на мускулите на горните дихателни пътища. Тези мускули са с по-голямо участие на бързи фибрили и по-малка устойчивост на умора. Слабостта води по класическия механизъм до обструктивна сънна апнея с развитие на хипопнеи, апнеични паузи, хипоксемия, хиперкапния, микросъбуждания и събуждания по време на сън. Цитират се по-чести сънни нарушения при слабост на мускулите на горните дихателни пътища (ГДП). За по-бързата уморемост на мускулатурата допринася и хипоксията (9,12)
3. Централни механизми – класически се приемат за вторични – поради нощната хипоксемия и хиперкапния намалява рецепторната чувствителност, което води до по-слаба реакция на химичните промени и хиповентилация (1,6). Като следствие в будно състояние се нарушава ритъмът на дишане, установя-

ва се торако-абдоминална асинхронност (12).

- Допълнително при ММД и някои от другите нервно-мускулните заболявания слабостта на мускулите предразполага и към вторично развитие на сколиоза, белодробни заболявания, заседнал начин на живот, затлъстяване с нарушаване на функцията на диафрагмата и интеркосталните мускули, а при мастни отлагания в шията и на мускулите на горните дихателни пътища.

Описаните механизми водят до увеличение на първи стадий на бавновълновия сън, увеличаване или намаляване на дълбокия NREM сън, намаляване на REM фазата, както и по-чести събуждания (4,8,12,14).

При ММД се описват голям процент дихателни сънни нарушения – 64%. От тях около 32% са хиповентилация (предимно във втора декада), около 31% - обструктивна сънна апнея (предимно в първа декада) (15). Описват се също централни апнеи (предимно при пациенти с PaCO<sub>2</sub> над 50 Torr; при напреднала ММД) и парадоксално дишане без обструкция на ГДП (16). Сънна апнея е характерна при около 1/3 от пациентите с ММД, предимно в първата декада на болните. Хиповентилацията, изразяваща се в спадане на кислородната сатурация се среща отново при около 1/3 от болните, но предимно във втората декада (15).

Клиничната картина на нарушения на съня е свързана освен с нощните оплаквания от чести събуждания и с характерните дневни оплаквания – сутрешно главоболие, неотморяващ сън, дневна сънливост, гадене, повръщане, трудно събуждане, уморемост (1,6,12). Други симптоми свързани с влошаване на дихателната функция при пациентите с ММД са диспнея, ортопнея, опресия в гръдния кош, потене на ръцете, трудности в гълтането, загуба на апетит (17).

За диагностика са използват предимно полисомнография, респираторна полиграфия, структурирано интервю и въпросници. За диагностика на дихателната недостатъчност при ММД се използват нивата на въглеродния диоксид. Разглеждат се 4 етапа: 1. влошено дишане по време на сън без хиперкапния. 2. влошено дишане по време на сън с хиперкапния по време на REM 3. влошено дишане по време на сън с хиперкапния през REM и бавновълнов сън. 4. дневна хиперкапния. Други методи за диагноза са измервания на витален капацитет, максимални инспираторни и експираторни налягания, пиково експираторно налягане при кашляне както и изчисляването на някои индекси (17).

За лечение основни методи на избор са CPAP (постоянно позитивно налягане в дихателните пътища) или BiPAP (двустепенно позитивно налягане). Доколкото при ММД нарушенията са свързани с цялостно отпадане на функцията на дихателните мускули се използват и различни инвазивни и неинвазивни, механични и немеханични, методи за подържане на чистотата на дихателните пътища. Използва се нощно подържане на дишането с неинвазивна назална IPPV вентилация на две нива, обменен вентилатор, апарати с подпомагащо налягане (pressure support) и апарати с негативно налягане (които се използват внимателно). Използва се на по-късни етапи и дневна неинвазивна IPPV вентилация (при PCO<sub>2</sub> над 50 мм Hg), апарати с интермитентно абдоминално налягане (сколиозата често не позволява да се използват адекватно); описани са и апарати по класическия принцип със създаване на негативно налягане около гръдния кош, но те за момента не са преносими. В крайните етапи на ММД неинвазивната вентилация се заменя от трахеотомия и класическа IPPV вентилация (2). Някои автори отричат изобщо необходимостта от трахео-

томия (3). Апаратите с негативно налягане водят до чести събития с десатурации и в последно време се използва по-рядко (2,10). От използваните понастоящем обменните и pressure support апарати първите се предпочитат за дневна вентилация. По-новите микропроцесорно-базиран апарати съчетават предимствата на обменните и pressure support апаратите (17). Настройките на апаратите, също имат значение, тъй като минимизират асинхронизацията между пациент и апарат – препоръчва се диагностичен запис, за да може собствените дихателни движения успешно да тригерират апарата. Това води до увеличаване на процента на REM фазата на съня. (7).

Описваме клиничен случай на 17 годишен пациент с ММД. Заболяването е диагностицирано на три годишна възраст, след установено затруднение в походката. На 4 години е установена патешка походка. На 5 години е имал живи до поликинетични СНР. От 6 годишна възраст липсват коленни и ахилови рефлекс; СРК е било повишено до 14010. От осем годишен не е можел да изкачва стълби; трудно се изправял от клекнало положение; установен е систоличен шум; регистриран е снижен интелект. На 9 години походката е била невъзможна, имал е scapulae alatae, изразена псевдо хипертрофия на подбедриците, поясна лордоза, контрактури в коленните стави; не са установени коленни и ахилови рефлекс; СРК е било 10208. Последната хоспитализация е по повод на десностранна пневмония на 17 години. Лекуван е с: АФК, електростимулация, фосфоибон, sargenor, витамини. Мутация на дистрофиновия ген не е доказана. Фамилната анамнеза разкрива вуичо с МДД.

По време на сън близките забелязват хъркане и апнеични паузи; съобщават още за епизодично сутрешно главоболие, сънливост, трудна концентрация.

От проведените изследвания виталният капацитет е 1.015 литра.

При приемането болният е в увредено състояние, с хиперстенчен хабитус. Има минимални екстензионни движения в коленни и лакътни стави; движи пръстите; движи главата настрани, без да я повдига от възглавницата. Кардиологично засягане не се установи.

#### ПРОВЕДОХА СЕ

- РПСГ** (сензори за дихателни движения, дихателен поток, кислородна сатурация). Установи се лекостепенно нарушение на дишането по време на сън. Индексът апнея/хипопнея е 13.1/час, като в записа има единични и по-чести групирани хипопнеи. Средната продължителност на дихателните усилия е 20.8 сек. Средното ниво на кислородна сатурация е долногранично, 96%, като по време на хипопнеите се отчитат лекостепенни десатурации. Флукуациите в пулсовата честота са в диапазона 24-142 уд./мин.
- РПСГ с CPAP (8 см воден стълб)**: установява се значителна редукция на количеството на хипопнеите. Индексът апнея/хипопнеи е 0.5/час. Отчитат се единични хипопнеи. Средното ниво на кислородната сатурация е в границите на нормата, 99%, без значими десатурации по време на хипопнеите.

#### ОБСЪЖДАНЕ

В описания от нас случай се касае за пациент с анамнеза за начално развитие на дихателна недостатъчност. Израз на последната са както регистрираните дихателни инфекции, така и установеното след провеждане на дихателна полиграфия лекостепенно нарушение на диша-

нето по време на сън (апнея/хипопнея индекс 13.1/час). Добе повлаващо се при лечение с СРАР-апарат с фиксирано налягане 8 см. Воден стълб. Както се вижда от поре представените резултати нощното подпомагане на дишането с СРАР води освен до подобрене на сънна-та апнея и до подобрене по отношение на хиповентилацията. На практика като начална форма на неинвазивна нощна вентилация може да се използва и СРАР с фиксирано налягане. СРАР може да се добави и към вентилация с негативно налягане (2,10). При по-нататъшното напредване на заболяването би следвало да се премине към неинвазивна IPPV вентилация. При по-нататъшната еволюция може да се обсъди и трахеотомия и постоянна IPPV. Такава според някои автори се налага изключително рядко само при някои пациенти с геменция или булбарна симптоматика (3).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Миланова М. Нарушения на съня при нервно-мускулни заболявания. Българска неврология, 2004, 4, 3, 121-125.
2. ATS Consensus Statement. Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, Vol 170, pp. 456-465
3. Bach JR, Bianchi C, FINDER J, Fragasso T, Goncalves MR, Ishikawa Y, Ramlall AK, McKim D, Servera E, Vianello A, Villanova M, Winck JC. Tracheostomy tubes are not needed for Duchenne muscular dystrophy. Eur Respir J 2007; 30:179-180
4. Bergonzi, P, Mazza, S, Mennuni, G, Morante, M, Sollazzo, D, Scopetta, C, Central nervous system involvement in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci, 1981, 377, 810-811
5. Bye, P TP, Ellis, ER, Issa, FG, Donnelly, PM, Sullivan, CE. Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease. Thorax, 1990, 45, 241-247.
6. Culebras, A, Sleep disorders and Neuromuscular Disorders in Sleep Disorders and neurological diseases, ed. Culebras A, Marcel Dekker Inc, New York, 2000
7. Fanfulla F., Delmastro M, Berardinelli A, D'Artavilla Lupo N, Nava S. Effects of different ventilatory settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005, Vol 172, pp. 619-624,

8. Ferguson, KA, Strong, MJ, Ahmad, D, George, CFP. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. Chest, 1996, 110, 664-669.
9. Gilmartin, JJ, Cooper, BG, Griffiths, CJ, Walls, TJ, Veale, D, Stone, TN, Osselton, JW, Hudgson, P, Gibson, GJ. Breathing during sleep in patients with Myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness, Q J Med, 1991, 78, 21-31.
10. Hill NS, Redline S, Carskadon MA, Curran FJ, Millman RP. Sleep-disordered breathing in patients with Duchenne muscular dystrophy using negative pressure ventilators. CHEST December 1992 vol. 102 no. 6 1656-1662
11. Labanowski, M, Schmidt-Nowara, W, Guilleminaut, C, Sleep and neuromuscular disease: Frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population, Neurology, 1996, 47: 1173-1180
12. Lunteren, E v, Kaminski, H, Disorders of sleep and breathing during sleep in Neuromuscular Disease, Sleep and breathing, 1999, Vol 3, No1 : 23-30
13. Nicolle, MW, Phil, D, Rask, S, Koopman, WJ, George, CFP, Adams, J, Wiebe, S, Sleep apnea in patients with myasthenia gravis, Neurology, 2006; 67:140-142
14. Papazian, O, Rapid eye movement sleep alterations in myasthenia gravis, Neurology, 1976, 26:311
15. Suresh S, Wales P, Dakin C, Harris M-A, Cooper D. M, Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy : Disease spectrum in the paediatric population. Journal of Paediatrics and Child Health; 41; 9-10, Pages 500 - 503
16. Takasugi T, Ishihara T, Kawamura J, Sasaki K, Toyoda T, Oosumi M, Aoyagi T, Kawashiro T. Respiratory disorders during sleep in Duchenne muscular dystrophy. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995; 33(3):821-8 ABSTRACT
17. Toussaint M, Chatwin M, Soudon P. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience. Chronic respiratory disease 2007; 0; 1-11.

*Адрес за кореспонденция:  
София, ул. „Бяло Море” №8  
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”  
Клиника по неврология  
Д-р Е.Ваврек*



# АКАДЕМИЯ ПО БОЛКА

Организирана от

**„БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО  
ГЛАВБОЛИЕ И БОЛКА”**

Под егидата на

**СДРУЖЕНИЕ „БЪЛГАРСКО  
ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ”**

10 - 12 септември 2010 г.  
Сол Несебър Ризорт, Несебър

## *ЛЕКТОРИ*

*Проф. Иван Миланов*

*Проф. Параскева Стаменова*

*Проф. Лъчезар Трайков*

*Доц. Ирена Велчева*

*Доц. Димитър Георгиев*

*Доц. Иво Райчев*

*Доц. Светлозар Хараланов*

*Доц. Пламен Цветанов*

## ПРЕДВАРИТЕЛНА ПРОГРАМА

10 септември 2010

12:00 Регистрация

16:00 – 16:30 Откриване. Проф. Миланов

16:30 – 17:00 Определение и класификация на болката. Проф. Миланов

17:00 – 17:30 Диагностика на болката. Доц. Хараланов

17:30 – 18:00 Кафе пауза

18:00 Фирмен симпозиум

20:30 Вечеря

11 септември 2010

09:30 – 10:00 Краниофациална болка. Проф. Стаменова

10:00 – 10:30 Болки в гърба. Проф. Трайков

10:30 – 11:00 Комплексен регионален болков синдром. Доц. Велчева

11:00 – 11:30 Кафе пауза

11:30 – 12:30 Фирмен симпозиум

12:30 – 14:00 Обяг

14:00 – 14:30 Компресионни невронпатии. Доц. Цветанов

14:30 – 15:00 Фирмен симпозиум

15:30 – 16:00 Кафе пауза

16:00 – 16:30 Полиневронпатии. Доц. Райчев

16:30 – 17:30 Фирмени презентации

17:30 – 18:00 Централни невронпатни болки. Доц. Георгиев

20:30 Официална вечеря

12 септември 2010

10:00 – 10:30 Лечение на болката. Проф. Миланов

10:30 – 11:00 Фирмен симпозиум

11:00 – 12:00 Подписване на консенсус за лечение на болката

12:00 Обяг



Бихте могли да се регистрирате за участие като изпратите регистрационен формуляр по поща, факс или e-mail на официалния агент на Конференцията – CIC Ltd.:

тел: 02 / 892 08 08

факс: 02 / 892 08 00

e-mail: [cic@cic.bg](mailto:cic@cic.bg)



Регистрационният формуляр е достъпен на страницата на CIC Ltd. [www.cic.bg](http://www.cic.bg).