

Българска Неврология

Bulgarian Neurology

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



ТОМ 3 / БРОЙ 2
ЮЛИ, 2003

VOLUME 3 / NUMBER 2
JULY, 2003

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Тикове

И. Миланов86

Множествена склероза и микционни нарушения

Д. Георгиев Н. Топалов92

Биопсично изследване на мускул и периферен нерв - техника и диагностични възможности

Ив. Петров94

Рефрактерна епилепсия

Г. Панов98

Поликистозен овариален синдром и нарушение на репродуктивните функции чрез антиепилептични медикаменти

Пл. Божинов102

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Патология на екстракраниалните артерии на главата при болни с транзиторни исхемични атаки : проучване с цветно дуплекс-скениране, компютърна томография и ехокардиография

Е. Титянова, И. Велчева, К. Христова, В. Йотов, П. Дамянов, Н. Танева, П. Матеев106

Възможности на дерматомните соматосензорни евокирани потенциали за локализиране и мониториране на сегментната гръбначномозъчна и радикуларна дисфункция

К. Костов, Ив. Иванова, Ив. Петров, Р. Икономов, Кр. Цаловски113

Терапия на хроничните болкови синдроми с трансдермална система за контролирано освобождаване на Fentanyl

А. Андreeва, П. Шотеклов118

CONTENTS

REVIEWS

Tics

I. Milanov86

Multiple sclerosis and micturition disturbances

D. Georgiev, N. Topalov92

Muscle and peripheral nerve biopsy - technique and diagnostic capacity

I. Petrov94

Refractory epilepsy

G. Panov98

Polycystic ovary syndrome and reproductive dysfunction of antiepileptic drugs

P. Bozhinov102

ORIGINAL PAPERS

Pathology of extracranial arteries of the head in patients with transient ischemic attacks: color duplex sonography, computer tomography and echocardiography investigation

E. Titianova, I. Velcheva, K. Christova, V. Yotov, P. Damianov, N. Taneva, P. Mateev106

Dermatome somatosensory evoked potentials: ability to localize and monitor the segment spinal and radicular dysfunction

Kostov, K., I. Ivanova, I. Petrov, P. Ikononov, K. Tsalovski113

Therapy of chronic pain syndromes with a transdermal system for continuous Fentanyl delivery

A. Andreeva, P. Chotekov118

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

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

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ

Д. Чакъров, П. Стаменова, И. Велчева

СЕКРЕТАР

М. Даскалов

EDITORS

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

EDITORS IN CHIEF

D. Chakarov, P. Stamenova, I. Velcheva

SECRETARY

M. Daskalov

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

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

-Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Регколлегията.

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

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

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

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

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

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

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

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

Таблиците се представят на отделен лист, номерирани, както 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 подредят 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 дискета) изпращайте на адрес :

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8

МБАЛ " Царица Йоанна " - ЕАД Клиника по неврология

Проф. П.Стаменюва

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

References to books : (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example : Binnie, C., 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 diskette and a copy) should be sent to the following address:

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Bialo more str.

Department of Neurology University Hospital „Queen Jovanna“:

Prof. P. Stamenova

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Тикове

И. Миланов86Множествена склероза и микционни нарушения
Д. Георгиев Н. Топалов92Биопсично изследване на мускул и периферен нерв -
техника и диагностични възможности
Ив. Петров94Рефрактерна епилепсия
Г. Панов98Поликистозен овариален синдром и нарушение на
репродуктивните функции чрез антиепилептични
медикаменти
Пл. Божинов102

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Патология на екстракраниалните артерии на
главата при болни с транзиторни исхемични атаки:
проучване с цветно дуплекс-скениране, компютърна
томография и ехокардиография
*Е. Титянова, И. Велчева, К. Христова, В. Йотов,
П. Дамянов, Н. Танева, П. Матеев*106Възможности на дерматомните соматосензорни
евокирани потенциали за локализиране и
мониторинг на сегментната гръбначномозъчна и
радикулярна дисфункция
*К. Костов, Ив. Иванова, Ив. Петров,
Р. Икономов, Кр. Цаловски*113Терапия на хроничните болкови синдроми с
трансдермална система за контролирано
освобождаване на Fentanyl
А. Андреева, П. Шотеков118Неврологични прояви при Лаймска болест
И. Велчева, М. Тихолова, Е. Титянова121Епилептични припадъци при множествена склероза
О. Григорова, И. Петрова, Р. Калпачки124Приложение на пропофол при резистентен на
конвенционално лечение епилептичен статус
*В. Платиканов, Р. Русев, М. Обчаров,
Пл. Божинов*130Нежелани лекарствени реакции от лечение с
Betaferon при болни с множествена склероза
И. Костадинова, М. Манова, А. Тренова132Менингоенцефалит при болни с Q треска
*Кр. Цаловски, И. Петров, К. Костов,
Р. Икономов*136Guillain-Barre синдром при пациент с хероинова
зависимост
*Я. Христов, Ц. Цанкова, П. Стаменова,
М. Даскалов, Е. Ваврек, М. Драгиев,
И. Стайков, Д. Атанасова, Т. Стефанов*139

ИНФОРМАЦИИ

IX-ТА Национална Конференция по неврология
25-27.09.2003142

CONTENTS

REVIEWS

Tics

I. Milanov86Multiple sclerosis and micturition disturbances
D. Georgiev, N. Topalov92Muscle and peripheral nerve biopsy - technique
and diagnostic capacity
I. Petrov94Refractory epilepsy
G. Panov98Polycystic ovary syndrome and reproductive
dysfunction of antiepileptic
drugs
P. Bozhinov102

ORIGINAL PAPERS

Pathology of extracranial arteries of the head in patients
with transient ischemic attacks: color duplex sonography,
computer tomography and echocardiography investiga-
tion
*E. Titianova, I. Velcheva, K. Christova, V. Yotov,
P. Damianov, N. Taneva, P. Mateev*106Dermatome somatosensory evoked potentials: ability to
localize and monitor the segment spinal and radicular
dysfunction
*Kostov, K., I. Ivanova, I. Petrov,
P. Ikonov, K. Tsalovski*113Therapy of chronic pain syndromes with a transdermal
system for continuous Fentanyl delivery
A. Andreeva, P. Chotekov118Neurological Complication in Lyme borreliosis
I. Velcheva, M. Tiholova, E. Titianova121Epileptic seizures in multiple sclerosis
O. Grigorova, I. Petrova, R. Kalpachki124Propofol infusion in intractable status epilepticus
*V. Platikanov, R. Rusev, M. Ovcharov,
P. Bozinov*130Adverse events in Betaferon treatment of patients with
Multiple sclerosis
I. Kostadinova, M. Manova, A. Trenova132Q-fever Meningoencephalitis
*K. Tsalovski, I. Petrov, K. Kostov,
P. Ikonov*136Guillain-Barre syndrome in patient with heroin abuse
*I. Hristov, Ts. Tsankova, P. Stamenova,
M. Daskalov, E. Vavrek, M. Dragiev, I. Staikov,
D. Atanasova, T. Stefanov*139

INFORMATION

IX National Conference of Neurology
25.09. - 27.09.2003142

Обзор ТИКОВЕ

И. Миланов

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

SUMMARY

TICS

I. Milanov

A tic is a movement disorder that is not so common as other symptoms of involvement of the extrapyramidal system. Although not so common it is an important symptom as it is encountered in various diseases. A tic is an involuntary, sudden, rapid, recurrent, nonrhythmic, stereotyped, motor movement or vocalization. Tics are classified as primary or secondary according to the etiology, as motor or vocal according to the muscles involved, and as simple or complex according to the complexity. Primary tics are subdivided as transient or chronic while motor tics are subdivided as fast or dystonic. The complex vocal tics include words or parts of words with linguistic meaning. The complex motor tics are caused by coordinated muscle contractions that lead to series of movements. The secondary tics are found in different diseases like encephalitis, stroke, trauma, intoxication, neuroacantocytosis and different degenerative diseases involving the basal ganglia. The tics are caused by disorders of the corticostriothalamic circuits modulated by the ascending monoaminergic pathways. The hyperfunction of the central dopaminergic pathways is important for the pathophysiology of the tics. Tics may be isolated phenomena, like the primary motor tics in childhood. The Gilles de la Tourette syndrome has been supposed to be a rare disease with unknown etiology and strange symptoms. Nowadays the syndrome is supposed to be form of the obsessive - compulsive disorders with autosomal-dominant inheritance. The penetrance is incomplete and is gender dependent (male predominantly), the clinical expression is variable and includes the Gilles de la Tourette syndrome, the chronic tic disorders and the obsessive-compulsive disorders. The onset of the disease is between 2 and 15 years with face or rarely vocal tics. Different symptoms including motor and vocal tics, obsessions, coprolalia, copromimia, self-injuring behavior, and retain difficulties are found. Usually the treatment starts with clonidine, later neuroleptic may be added. Dopamine antagonists and haloperidol may be useful.

Key words: Tic, extrapyramidal system

РЕЗЮМЕ

Тиковите са двигателно нарушение, предизвикано от увредата на екстрапирамидната система, което се наблюдава по-рядко в клиничната практика в сравнение с другите екстрапирамидни симптоми. Независимо от това, тиковите са симптом на различни заболявания, поради което трябва да бъдат добре познати. Тиковите са внезапни, краткотрайни, бързи, безцелни, неритмични, повтарящи се стереотипни движения или звуци. Тиковите се класифицират според произхода си на първични и вторични, според засегнатите мускулни групи - на моторни и вокални, а според сложността - на прости и комплексни. Първичните (идиопатични) тикове са генетично детерминирани и се разделят на преходни и хронични. Моторните тикове се подразделят на бързи (клонични) и дистонични. Комплексните вокални тикове имат лингвистично значение и се състоят от пълни или

накъсани думи. Комплексните моторни тикове се състоят от координирани мускулни контракции, довеждащи до серии от привидно целенасочени движения. Вторичните (симптоматични) тикове са свързани с различни неврологични заболявания като енцефалит, мозъчен инфаркт, мозъчна травма, възлеокисно отравяне, невроакантоцитоза, и множество дегенеративни неврологични заболявания, увреждащи базалните ганглии. Предполага се, че тиковите се дължат на нарушения на кортикостриоталамичните кръгове, модулирани от асцендиращите моноаминергични пътища. Хиперфункцията на централните допаминергични пътища играе основна роля в патофизиологията на заболяването. Тиковите могат да се появят като изолиран феномен - идиопатични моторни тикове, които се появяват за първи път в детската или ранната юношеска възраст. Синдромът на Gilles de la Tourette е от групата на тиковите разстройства и се е приемало дълги години за рядко заболяване с неизвестна етиология и тежки и странни симптоми. Напоследък синдромът се приема като форма на обсессивно-компулсивно заболяване с автосомно-доминантен тип на унаследяване. Пенетрантността е непълна и зависи от пола (засяга предимно мъже), клиничната експресия е вариабилна и включва синдромът на Tourette, хроничните тикови разстройства и обсессивно-компулсивните разстройства. Заболяването се проявява между 2 и 15 годишна възраст, като първоначално тиковите се появяват в горната част на тялото, най-често като лицеви и по-рядко като вокални тикове. Представя се с хетерогенна клинична картина с множество повтарящи се през денонощието двигателни и вокални тикове, напращливости и ритуали, стереотипии, копролалия, копромимия, ехо-феномени, себеувреждащо поведение и невъзможност за запаметяване. Обикновено лечението се започва с clonidine, може да се добави невролептик. Прилагането на допаминови антагонисти и блокадата на допаминовите рецептори чрез haloperidol води до потискане на тиковите.

Ключови думи: Тик, екстрапирамидна система

Тиковите са внезапни, краткотрайни (около 100 мс), бързи, безцелни, неритмични, повтарящи се стереотипни движения или звуци (10,16). Те обхващат един мускул или повече мускулни групи и представляват стереотипна карикатура на нормално волево движение, което с повтарянето става все по-малко волево и се осъществява на нивото на волевите лицеви гримаси, изразяващи загриженост, умора или гняв (16). За разлика от другите двигателни нарушения, тиковите не са постоянни и се появяват на фона на нормална двигателна активност (12).

Невробиологичният субстрат и патофизиологичните механизми на тиковите не са известни (10). Предполага се, че има нарушения на кортикостриоталамичните кръгове, модулирани от асцендиращите моноаминергични пътища (23). Чрез магнитно-резонансна томография е намерен намален обем на globus pallidus и putamen в ляво (24). Nucleus caudatus и putamen като част от тези

кръгове участват в генерирането на моторните тикове. В генерирането на вокалните тикове участват не-моторни кръгове, проектиращи се в префронталната и лимбичната кора (енториалната кора, *tuber culum olfactorium*, *amygdala*, *gyrus singularis*), които получават допаминергични проекции от вентралната тегментална област на средния мозък (1). Хиперфункцията на централните допаминергични пътища играе основна роля в патофизиологията на заболяването (23). Според някои автори тя се дължи на хипофункция на мозъчните холинергични пътища (21). Ролята на серотонина в патофизиологията на тикове не е доказана със сигурност (10). Чрез позитронна емисионна томография с ¹⁸F-флуорозодозоксиглюкоза е намерена намалена метаболитна активност на субкортикалните области и повишена метаболитна активност на коровите области (25). Нарушена е функционалната метаболитна връзка между коровите и подкоркови области, което води до нарушаване на контролните механизми на моторните и лимбични корови области през вентралния стриатум (25). Вентралния таламус е структурата, която участва в трансформацията на мотивациите в действия, като изпълнява ролята на интерфейс между моторните кръгове, лимбичната система и хипоталамуса (17). Клинично това води до невъзможност за потискане на активността, генерирана в моторно (лимбично) - стриарно - таламичните кръгове. В зависимост от това къде в тези кръгове възниква активността пациентът не може да контролира моторните импулси (тикове, компулсии), сетивните импулси, интензивните мисли и импулси (обсесии). Като се има предвид, че тикове са неволеви движения, те могат да се оприличат и на двигателните и вокални симптоми при абнормни разрези от фронталния лоб (7). От друга страна са често и нарушенията, свързани с механизмите на събуждане като сомнамбулизъм и кошмарни сънища (6). Възможно е те също да се дължат на невъзможност за потискане на активността, генерирана в моторно (лимбично) - стриарно - таламичните кръгове.

Тикове се класифицират според произхода си на първични и вторични, според засегнатите мускулни групи на моторни и вокални, а според сложността - на прости и комплексни (10,27). Вокалните тикове представляват звуци, предизвикани от движението на въздух през носа, устата, или гърлото (12). Простите моторни тикове представляват внезапни, краткотрайни, повтарящи се стереотипни движения на изолирани мускули в горната част на тялото - най-често главата, лицето и врата, довеждащи до прости стереотипни движения като мигане, завъртане на главата, повдигане на веждите или на рамото, подсмърчане, гримасичене и изплезване на езика или издаване на устните и по-рядко внезапно потрепване на рамото, тялото и краката наподобяващи миоклонии (16,27). Изолирани тикове на краката се срещат рядко (16). Комплексните моторни тикове се състоят от координирани мускулни контракции в различни мускулни групи организирани в известен порядък, което довежда до комплексни серии от движения, които изглеждат целенасочени (27). Типични примери са докосване, помиричане, скачане, копропраксия (неприлични жестове), ехопраксия (повтаряне на движения извършвани от други хора). Простите вокални тикове включват различни неартикулирани шумове и звуци като прощипване на гърлото, покашляне, сумтене (16,27). Комплексните вокални тикове имат лингвистично значение и се състоят от пълни или накъсани думи като ехолалия (повтаряне на думите на другите), палилалия (повтаря-

не на собствените думи) и копролалия (неприлични думи). Разнообразието от тикове (Табл. 1) се ограничава само от възможностите на човешкото тяло да изпълнява волеви движения (16). По този начин тикове включват много широк спектър от движения и звуци, някои от които изглеждат много странни (хвърляне на предмети, събуване на панталоните) и могат погрешно да бъдат приети като проява на психично заболяване (12).

Моторните тикове се подразделят на бързи (клонични) като мигане, потрепване на главата или носа и дистонични (10). Дистоничните тикове са по-бавни и се проявяват в извиващи движения като окулогирни очни движения, блефароспазм и дистонични извивания на шията (10).

Първичните (идиопатични) тикове са генетично детерминирани и се разделят на преходни и хронични. Преходните тикове продължават повече от 1 месец, но по-малко от 1 година и диагнозата се поставя ретроспективно след като изчезнат. Хроничните тикове продължават повече от 1 година.

Вторичните (симптоматични) тикове са свързани с различни неврологични заболявания, като енцефалит, мозъчен инфаркт, мозъчна травма, възлеокисно отравяне, невроакантоцитоза, и множество дегенеративни неврологични заболявания (27), увреждащи базалните ганглии (Таблица 2). Диагнозата може да се постави по придружаващите неврологични симптоми. Инфекциозните и параинфекциозни заболявания често са свързани с тикове, които обаче могат да останат незабелязани поради преобладаващите хореични движения (15). При вирусните енцефалити тикове могат да останат незабелязани поради тежкото общо състояние. Тикове се наблюдават и при системни васкулити, засягащи базалните ганглии. При невроакантоцитозата тикове рядко преобладават в клиничната картина, която се владее предимно от дизкинезии и хореични движения. Хипереклексията представлява група от заболявания с неизвестна етиология. Клинично се манифестира още в детската възраст с изпускане на предмети, или падане в резултат на внезапни сензорни стимули активиращи "startle" рефлексът. Освен патологично усиленият "startle" рефлекс могат да се наблюдават и нощни миоклонии. Понякога диференциалната диагноза с тикове може да бъде трудна и се базира на липсата на вокални тикове, ясна зависимост от някакви сензорни стимули, загубата на постурален тонус, както и повлияването от антиконвулсанти (10). Предполага се че заболяването се дължи на генна мутация свързана, с инхибиторните глицинови рецептори, което води до нарушена гръбначно-мозъчна реципрочна инхибиция, модулирана от глициновите рецептори (10). По-рядко вторичните тикове могат да се предизвикат от травма, малария и интоксикация с въглероден окис (10). Различни медикаменти като невролептици, стимуланти (амфетамин, кокаин), антиконвулсанти, леводопа, симпатикомиметици, трициклически антидепресанти и контрацептиви могат да предизвикат или да засилят тикове (10,27). С изключение на късните (невролептично индуцирани) тикове, другите медикаментозно-индуцирани тикове изчезват до няколко седмици след преустановяване на приема на медикамента (10). Приемът на carbamazepine може да предизвика идиосинкразична реакция с поява на тикове. Прекратяването на приема на невролептици може да предизвика преходни тикове.

Тикове се предхождат от усещане за напрежение и необходимост за извършване на движението, което не

може да се потисне волево и изчезва след извършване на движението (16,27). Възникват краткотрайни локални сетивни усещания като чувство за стягане, изтръпване, затопляне или болка, които могат да предшестват, придружават, или последват моторните, или вокални тикове (3). Тези усещания се наричат сетивни тикове и засягат предимно лицето, главата, шията и рядко крайниците. Възможно е тези неприятни усещания да са субективни и свързани с моторните или вокални тикове, още повече, че сетивните усещания се облекчават временно, ако се последват от моторни тикове в същата област (3). Пациентите се опитват да потиснат неприятните усещания чрез движения, които те смятат за волеви и обикновено са тонично стягане или разтягане на мускулите, което се нарича дистоничен тик (12). Облекчението е временно и движенията се повтарят. При някои пациенти сетивните усещания в гърлото и ларинкса предизвикват вокални тикове (12). Сетивните тикове, за разлика от двигателните и вокалните, се определят от пациентите като неволеви (3). С термина комплексни сетивни тикове се означават по-сложни усещания или афекти, свързани с тикове (8). Не е ясно дали тези сложни феномени са свързани с често срещаните при тиковете обесивни и компулсивни разстройства (8).

Тиковете обикновено имат внезапно начало и се проявяват като дискретни, изолирани движения, които могат да се прехвърлят в различни части на тялото по различно време (27). Често локална травма, дразнене от синусит, или конюнктивит могат да бъдат причина за началото на тика (16). Моторните тикове се повтарят в една и съща област на тялото, но могат да бъдат засегнати различни области, като с времето тиковете могат да се разпространяват от една в много области на тялото (12). Самите движения могат да се потиснат волево за известно време, или да се прехвърлят от едната към другата страна на тялото, но се появява елемент на натрапливост към тях и това води до нарастващо вътрешно напрежение и последващо засилване на тиковете при релаксация (16,27). Възможността за волево потискане дава основание да се обсъжда въпроса дали тиковете не са волево движение, още повече, че според пациентите те са волеви акт с който потискат неприятното усещане (14). Смята се, че тиковете представляват автоматични движения извършвани без съзнателно усилие, както почесването при сърбеж (4). Тиковете се характеризират със зависимостта си от ситуацията - засилват се от напрежение, вълнение и умора, а по време на сън могат да изчезнат или да персистират (16). Тежката умствена или физическа работа, полов акт и алкохол временно потискат тиковете (16). Тежестта на тиковете варира от едва забележими до тежки и сложни (10).

Тиковете могат да се появят като изолиран феномен - идиопатични моторни тикове, които се появяват за първи път в детската или ранната юношеска възраст, най-често около 7 годишна възраст, като остри преходни тикове (16,27). Идиопатични тикове могат да се появят за първи път по изключение на 1 годишна или в напреднала възраст, дори около 70 годишна възраст (27). Три пъти по-често се наблюдават при момчета (16). Преходни идиопатични тикове се срещат при много деца, но в повечето случаи те изчезват преди навлизането в зряла възраст (16,27). Тиковете започнали в детската възраст могат да не изчезнат, а да останат като хронични прости, комплексни или множествени тикове или отново да се появят по-късно (27). Често се срещат при

пациенти от семейства, в които има болен от синдрома на Tourette. В зрялата възраст (след 21 години) рядко се появяват тикове, освен ако не са вторични.

Диференциално диагностично тиковете трябва да се отграничат от натрапливостите, натрапливите ритуали, стереотипиите при психотични пациенти, акатазия, късната дискинезия, леводопа индуцираната дискинезия, хипереклексия, психогенните двигателни нарушения, привични жестове и маниерничене. Тиковете трябва да се отграничат от другите бързи движения като хорей и миоклонус (10). Хорейта най-трудно се отграничава от тиковете, тъй като и двете са бързи движения. Хорейните движения трудно се потискат волево и не се предхождат от неприятни усещания, освен това изчезват по време на сън. Обикновените моторни тикове могат да наподобят бързите клонични мускулни съкращения на миоклонуса (12). Тиковете имат по-стереотипен патерн на разпространение и амплитуда в сравнение с миоклонуса и обикновено се съчетават с по-сложни тикове в други области на тялото. Освен това миоклонусите се засилват при интенция (12). Тиковете са налага да се отдиференцират и от блефароспазмът (12). Блефароспазмът започва в по-късна възраст, докато тиковете най-често започват в детска възраст. Дистоничните тикове се налага да се отдиференцират от дистоничите (12). Тиковете обикновено се предшестват от неприятни усещания (сетивни тикове) и за разлика от дистоничите не довеждат до трайни абнормни пози (12). Леводопа индуцираната дискинезия се появява при пациенти с Паркинсонова болест, лекувани с леводопа. Късната дискинезия засяга предимно оробуколингвалната област и са налице данни за лечение с невролептици. Треморът е ритмично двигателно нарушение и рядко може да бъде сбъркано с тиковете. Понякога комплексните моторни тикове трудно се разграничават от компулсиите (12). Компулсиите са тясно свързани с обесивите и често се извършват в отговор на обесивни мисли и според определени ритуали (определен ред, брой, време на деня). Компулсивните ритуали се изпълняват с оглед на предотвратяване на неприятни усещания или случки от които пациентът се страхува (12). Комплексните повтарящи се двигателни актове, известни като стереотипии се наблюдават при умствено изостанали пациенти, психози, аутизъм, вродена слепота и глухота и понякога трудно се отдиференцират от тиковете (12). Характерно за тиковете е възможността да бъдат потискани волево, тенденцията да персистират по време на сън и наличието на симптоми предшестващи тиковете (10). Тиковете се отличават от другите хиперкинези и по вариабелността на тяхното клинично протичане. Изразеността на тиковете типично нараства и намалява, като те са най-силно изразени през юношеската възраст, в следващ период могат да станат трудно забележими и отново да се засилват, без да бъдат провокирани от стрес или други фактори (10). Освен това има дни и седмици, в които тиковете се засилват, последвани от отслабване. Тиковете се появяват на вълни в определена комбинация, последвана от вълна с различна комбинация. Характерът на тиковете също може да се променя във времето, например мигането в детска възраст може да се трансформира в подсмърчане през юношеската възраст, а по-късно в поклащане на главата. Тиковете се повлияват изключително много от стрес, стимуланти и други медикаменти.

Електромиографската активност, отведена при простите тикове, се представя от залове с продължителност 50-200 мс., отведени от един мускул или от

съкращаващите се едновременно агонист и антагонист, неразличими от активността при хорей и миоклонус (16,27). При комплексните тикове се отвеждат залпове от активност от много мускули, организирани като волево балистично движение със съгласувана последователна или понякога едновременна контракция на агониста и антагониста (27). Тиковите се различават от нормалните движения по липсата на негативна премоторен електроенцефалографски потенциал (берайтсшафт-потенциал) преди движението (16,18,27). Това показва, че вероятно в генезата на тиковите участват субкортикални пътища, което се потвърждава и от факта, че тиковите не изчезват по време на сън (27). При психогенно обусловените тикове не се намират промени в берайтсшафт-потенциала (26). От друга страна обаче не е задължително всички волеви движения да бъдат предшествани от берайтсшафт-потенциал (19). Мигателният рефлекс се променя както при болни с блефароспазм - намалява потискането на амплитудата на втория рефлексен отговор при репетитивна стимулация (16).

СИНДРОМ НА TOURETTE

През 1885 година George Gilles de la Tourette описва заболяване протичащо с моторни и вокални тикове, при някои пациенти с придружаващи ехофеномени и копролалия (12). Заболяването, наречено на негово име е от групата на тиковите разстройства и се е приемало дълги години за рядко заболяване с неизвестна етиология и тежки и странни симптоми (11).

Традиционно се смята, че заболяването е рядко и засяга до 1,6% от населението. Разпространено е сред всички раси и социално-икономически класи (22). Засяга три пъти по-често мъжете, отколкото жените. Според някои автори заболяването е много по-често и засяга един на всеки 100 човека население, тъй като в някои случаи поведенческите нарушения са единствената му проява (12). Ако това е така, то се превръща в най-честото поведенческо нарушение (12). Напоследък синдромът се приема като форма на обесивно-компулсивно заболяване (16). Тиковите и напращливостите са свързани, често се появяват заедно и тиковите могат да бъдат моторна проява на напращливостите (16). Може да се дефинира като синдром на перверзно поведение в отговор на вътрешно усещане срещу нуждата от себевъздръжане в ситуации, когато липсата на въздръжане води до стрес или увреда, като симптомите варират от тикове до сложни напращливости (16).

Много години заболяването се е приемало за психогенно обусловено (12). Сега се смята се, че е наследствено с автосомно-доминантен тип на унаследяване (20,27). Пенетрантността е непълна и зависи от пола (засяга предимно мъже), клиничната експресия е вариабилна и включва синдромът на Tourette, хроничните тикови разстройства и обесивно-компулсивните разстройства (20). Според някои автори заболяването се предизвиква от автосомен процес, възникващ след инфекция с група А стрептококи в детска възраст, тоест подобен на този, който предизвиква хорейта на Sydenham (2). Автосомният механизъм взаимодейства с генетично детерминираната възприемчивост на индивида и може да предизвика и обесивно-компулсивни разстройства. Поради тази причина е въведен термина "педиатрични автосомни невропсихиатрични разстройства асоциирани със стрептококова инфекция (PANDAS).

Патоанатомично се намират увреждания на базалните ганглии и някои области на лимбичната система (16). Намерени са свързани с активност на допаминовите рецеп-

тори и нарушения на мезокортикалните допаминови проекции (27). Предполага се и увреждане на стволното тегментално периакведукталното сиво вещество, както и намаляване на динорфина в стриарните влакна към глобус палидус (27).

Заболяването се проявява между 2 и 15 годишна възраст (средно 7 годишна възраст) и изразеността му се колебае във времето (27). Първоначално тиковите се появяват в горната част на тялото, най-често като мигане с очите, или като други лицеви тикове. По-рядко заболяването започва с вокални тикове (12). Копролалията, която най-много допринася за лошата слава на заболяването, не е задължителен симптом за поставяне на диагнозата (12). Този симптом може да бъде лек и преходен и се проявява при малка част от пациентите, докато повечето пациенти само мислено произнасят неприлични думи (ментална копролалия). Представя се с хетерогенна клинична картина с множество повтарящи се през генезата двигателни и вокални тикове, напращливости и ритуали, стереотипии, копролалия, копроимия, ехо-феномени, себеувреждащо поведение и невъзможност за запаметяване (16). Понякога движенията могат да наподобяват гистония, хорей и миоклонус (16). Налице са нарушения на съня, сомнабулизъм, нощни страхове (16). Тиковите не изчезват по време на сън (16). С времето тиковите променят своя тип и тяхната изразеност се колебае във времето. След няколко години тиковите могат силно да намалят и дори в някои случаи да изчезнат.

Поведенческите нарушения са друг важен симптом на заболяването, който обикновено предшества появата на тикове (12). Най-чести (при 50% от пациентите) са обесивно-компулсивните разстройства (5). Типични са компулсивните проверки, броене, перфекционизъм и обесивни тревоги и страхове (12). При половината от пациентите се наблюдава и хиперактивно нарушение с дефицит на вниманието, което се проявява с нарушено внимание, лесно отвличане на вниманието, импулсивност и хиперактивност (12). Синдромът на Tourette има тясна клинична връзка с различни други поведенчески нарушения като панически атаки, фобии, депресии, мании, тревожност, заекване, заплъстване и алкохолизъм (12). Често пациентите имат личностови особености като склонност към спор, отбранителност, негативизъм и импулсивност, но не е ясно дали те са специфични за заболяването, отразяват придружаващите поведенчески нарушения, или са причинени от социалните и емоционални трудности свързани с болестта. Нарушенията междуличностни контакти с родителите, роднините и другите хора могат да стоят в основата на наблюдаваните проблеми. По-рядко могат да се наблюдават себеувреждащо поведение, затруднения в четенето, писането и смятането, независимо от липсата на интелектуални нарушения (12).

Заболяването се диференцира от хроничните тикови разстройства по наличието едновременно на моторни и вокални тикове (12). Преходните тикови разстройства продължават не повече от 1 година (12). Хроничните моторни и вокални, както и преходните тикови разстройства се приемат от повечето автори като клиничен вариант на синдрома на Gilles de la Tourette, който е състояние на тежко изразени тикове (16). Моторните тикове рядко са инвалидизиращи за пациентите, докато вокалните, особено комплексните изрази и копролалията са по-силно социално инвалидизиращи (10). По-силно инвалидизиращи са придружаващите нарушения на вниманието, запаметяването, поведението

и обсесивно-компулсивните разстройства при синдрома на Tourette (3).

Повечето пациенти с умерено изразени тикове се адаптират към това състояние и не се нуждаят от медикаментозна терапия (12,27). Медикаментозната терапия се започва, когато тиковете водят до функционална и социална инвалидност (12). Целта на лечението не е тиковете да изчезнат напълно, а само да бъдат задоволително потиснати. Обикновено лечението се започва с 0,05 мг clonidine вечер и дозата се увеличава бавно до постигане на ефект (9,12). Повечето пациенти се повлияват добре от три пъти дневно по 1 таблетка от 0,1 мг. При липса на достатъчен ефект може да се добави невролептик, или при липса въобще на ефект да се премине само на терапия с невролептик (12). Прилагането на допаминови антагонисти и блокадата на допаминовите рецептори чрез haloperidol води до потискане на тиковете (27). Haloperidol се започва по 0,25 мг вечер и се повишава до получаване на ефект, който обикновено се

постига с 2 мг вечер. При липса на ефект могат да се опитат други невролептици (risperidone, olanzapine, clozapine, ziprasidone). Има данни, че антагонистите на калциевите канали, както и tetrabenazine и clonazepam също повлияват тиковете (9,12). Прилагането на ботулинов токсин също е ефективно (12,13). Сетивните тикове по-трудно се подават на лечение (10).

По отношение на хиперактивното нарушение с дефицит на вниманието clonidine също може да бъде ефективен (12). Трицикличните антидепресанти, инхибиторите на обратния захват на серотонина и някои стимуланти също са ефективни, а МАО-В инхибиторът dergenyl повлиява поведенческите нарушения и тиковете (9,12).

Обсесивно-компулсивните разстройства се повлияват добре от инхибитори на обратния захват на серотонина, но те не бива да се комбинират с dergenyl, поради възможни странични ефекти (12).

Таблица 1. Феноменология на тиковете

Вид	Моторни	Вокални	Сетивни
Прости	Често мигане Блефароспазъм Гримасничене Цупене Отваряне на устата Потрещване на врата Повдигане на рамото Стискане на юмруци	Подсмърчане Сумтене Прочистване на гърлото Лаене Ръмжене Кашляне Стенене Тапанякане	Парене Стягане Мускулно напрежение Изтръпване Сърбене Импулсации
Комплексни	Извиване и клатене на главата Плюене Удряне на околните или на себе си Скачане, ритане клякане Извиване на таза и корема	Тежко дишане Оригване Заекване Глохация Контролация Палилация	Вътрешно напрежение Болкови синдроми

Таблица 2. Етиология на тикозите и тикоподобните разстройства

Първични	Вторични
Остри преходни тикове в детска възраст	Наследствени
Хронични моторни тикове	Хромозомни аномалии:
Синдром на Gilles de la Tourette	Синдром на Down
Тикове с начало в зряла възраст	Чуплива X хромозома
Сенилни тикове	Болест на Huntington
	Дистония
	Хипереклексия
	Заболявания на развитието
	Аутистични синдроми: синдром на Rett
	Аноксична енцефалопатия
	Забавено развитие
	Дегенеративни
	Невроакантоцитоза
	Паркинсонова болест
	Прогресивна супрануклеарна парализа
	Психиатрични
	Шизофрения
	Обсесивно-компулсивно разстройство
	Токсични и метаболитни
	Въглеродно-окисно отравяне
	Хипогликемия
	Медикаментозно предизвикани
	Невролептици (късни тикове)
	Стимуланти
	Антиконвулсанти
	Леводопа
	Инфекции
	Хорея на Sydenham
	Енцефалити
	Постенцефалитен Паркинсонизъм
	Болест на Creutzfeldt-Jacob
	Рубеола
	Травми
	Инсулти
	Привички
	Смукане на палеца
	Гризане на ноктите (трихтиломания)
	Разтриване на очите, докосване на ушите
	Пипане на гениталите
	Набръчкване на носа
	Стереотипии
	Кимане с глава
	Клатене на тялото
	Потриване на ръката

Литература

- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. DeLong, M.R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog. Brain Res.*, 1990, 85, 119-145.
- Arnold, P.D., Richter, M.A. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *Canadian Medical Association Journal*, 2001, 165, 1353-1358.
- Bliss, J. Sensory experiences of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980, 37, 1343-1347.
- Fahn, S. Motor and vocal tics. In: *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders*. Ed.: Kurlan, R., Marcel Dekker, New York, 1993, 3-16.
- Frankel, M., Cummings, J.L., Robertson, M.M., et al. Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 1986, 36, 378-382.
- Gabor, B., Mattheues, W.S. Ferrari, M. Disorders of arousal in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 1984, 34, 815-817.
- Gedye, A. Tourette's syndrome attributed to frontal lobe dysfunction: Numerous etiologies involved. *J. Clin. Psychol.*, 1991, 47, 233-252.
- Jankovic, J. The neurology of tics. In: *Movement Disorders*. Eds.: Marsden, C.D., Fahn, S., Butterworth, London, 1987, 383-405.
- Jimenez-Jimenez, F.J., Garcia-Ruiz, P.J. Pharmacological options for the treatment of Tourette's disorder. *Drugs*, 2001, 61, 2207-2220.
- Juncos, J.L., Freeman, A. Pathophysiology and differential diagnosis of tics. In: *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice*. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C. McGraw-Hill, New York, 1997, 561-568.
- Kurlan, R. Tourette's syndrome: Current concepts. *Neurology*, 1989, 39, 1625-1630.
- Kurlan, R.M. Tourette's syndrome. In: *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice*. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C. McGraw-Hill, New York, 1997, 569-575.
- Kwak, C.H., Hanna, P.A., Jankovic, J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Archives of Neurology*, 2000, 57, 1190-1193.
- Lang, A. Patient perception of tics and other movement disorders. *Neurology*, 1991, 41, 223-238.
- Lees, A.J. Tics and related disorders. Churchill Livingstone, London, 1985, 80-81.
- Lees A.J. Tics. In: *Disorders of movement: Clinical, pharmacological and physiological aspects*. Eds.: Quinn N.P., Jenner P.G. Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, London, 1989, 495-503.
- Mogenson, G.J., Jones, D.L., Chi, Y.Y. From motivation to action: Function interface between the limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol.*, 1980, 14, 69-97.
- Obeso, J.A., Rothwell, J.C., Marsden, C.D. Simple tics in Gilles de la Tourette's syndrome are not prefaced by a normal premovement EEG potential. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1981, 14, 735-738.
- Papa, S.M., Ardeida, J., Obeso, J.A. Cortical activity preceding self initiated and externally triggered voluntary movement. *Mov. Disord.*, 1991, 6, 217-224.
- Paulus, D.L., Leckman, J.F. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: Evidence for autosomal dominant transmission. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 993-997.
- Sandyk, R. Cholinergic mechanisms in Gilles de la Tourette's syndrome. *Int. J. Neurosci.*, 1995, 81, 95-100.
- Shapiro, A.K., Shapiro, E.S., Young, J.G., Feinberg, T.E. (Eds.) *Gilles de la Tourette syndrome*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1988, 61-193.
- Singer, H.S. Neurobiological issues in Tourette's syndrome. *Br. Dev.*, 1994, 16, 353-364.
- Singer, H.S., Reiss, A.L., Brown, J.E., et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology*, 1993, 43, 950-956.
- Stoetter, B., Braun, A.R., Randolph, C., et al. Functional neuroanatomy of Tourette's syndrome limbic-motor interactions studied with FDG PET. *Adv. Neurol.*, 1992, 58, 213-226.
- Struppler A. Chorea/Ticks In: *Motor Disturbances I*. Eds.: Benecke R., Conrad B., Marsden C.D. Academic press, London, 1987, 265-272.
- Thompson P.D., Berardelli A., Rothwell J.C., Day B.L., Dick J.P.R., Benecke R., Marsden C.D. Pathophysiology of tics and chorea In: *Motor Disturbances I*. Eds.: Benecke R., Conrad B., Marsden C.D. Academic press, London, 1987, 213-230.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р И. Миланов, д.м.н.

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

ул. "Любен Русев" 1, София 1113

Тел. 8703298, Факс 8709309

Обзор

МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И МИКЦИОННИ НАРУШЕНИЯ

Д. Георгиев, Н. Топалов

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

SUMMARY

MULTIPLE SCLEROSIS AND MICTURITION DISTURBANCES

D. Georgiev, N. Topalov

Micturition disturbances are some of the most common and distressing symptoms in MS with a greater negative effect on quality of life. Consider the dissemination of pathologic process in MS we may give explanation of high frequency and variety of urinary disturbances. The most frequent dysfunctions of the lower urinary tract are detrusor hyperreflexia and detrusor-sphincter dyssynergia. Detrusor hyperreflexia is manifest symptomatically as urgency, urge incontinence and frequency. Detrusor-sphincter dyssynergia usually presents with incomplete emptying and stranguria. The micturition disturbances pose a serious therapeutic problems because of your complicated pathophysiology and lack of drugs with minimal side effects.

Key words: detrusor hyperreflexia, multiple sclerosis, micturition disturbances

РЕЗЮМЕ

Един от най-често срещаните симптоми при МС, водещи до емоционален стрес и влошаване качеството на живот са микционните нарушения. Имайки пред вид характерната за МС дисеминация на патологичния процес бихме могли да дадем обяснение за високата честота и нееднородност на уринарните нарушения при това заболяване. Най-честите микционни нарушения при МС са детрузорната хиперактивност и детрузорно-сфинктерната дисинергия. Детрузорната хиперактивност се характеризира с императивни позиви за уриниране, неотложна инконтиненция и полакурия. Най-честите

симптоми при детрузорно-сфинктерната дисинергия са непълна евакуация на урина и затруднено и болезнено уриниране. Лечението на микционните нарушения при МС е труден процес, поради сложността на патологично-логичните механизми, които ги причиняват и липсата на достатъчно медикаменти с по-малко странични ефекти.

Множествената склероза (МС) е аутоимунно заболяване, засягащо миелиновите структури в ЦНС и водещо до тежка инвалидизация предимно на индивиди в млада и средна възраст. За болестта са характерни мултифокални лезии, клинично проявяващи се със смущения в двигателната активност и координацията, зрителни и сетивни нарушения. Един от най-често срещаните (50-80%) симптоми при МС, водещи до емоционален стрес и влошаване качеството на живот са микционните нарушения (18). Те са свързани предимно със засягане на невралната регулация на функциите на долните уринарни пътища (ДУП) и трябва да бъдат своевременно разграничени от някои инфекциозни и обструктивни урологични заболявания (32). Според съвременните схващания функциите на ДУП се осъществяват от два рефлекса на спинално ниво - рефлекс на изпъване и рефлекс на изпразване на пикочния мехур, които са контролирани от супраспинални структури. На спинално ниво невралните структури, които контролират двата рефлекса са разположени съответно в Th10-L4 и S2-S4 сегменти (1). Супраспиналната регулация се осъществява от някои стволни структури (понтинен център на микцията /ПЦМ/, L-регион, nucleus retroambiguus), както и от някои корови и диенцефални зони (медиалния префронтален

кортекс, парацентралното делче, септалния преоптичен регион на хипоталамуса) (4, 7, 19, 23, 27, 33, 34). Имайки пред вид характерната за МС дисеминация на патологичния процес на различни ниво в ЦНС, включително и гореописаните, бихме могли да дадем обяснение за високата честота и нееднородност на микционните нарушения при това заболяване.

Уринарните смущения при МС се изразяват най-често със следните симптоми: императивни позиви за уриниране, неотложна инконтиненция, полакиурия, прекъсване в акта на уриниране, непълна евакуация на урина, инконтиненция (6). Описаните симптоми могат да бъдат обединени в три синдрома, срещани се в следния ред по-честота: детрузорна хиперактивност, детрузорно-сфинктерна дисинергия, детрузорна хипорефлексия (26). Детрузорната хиперактивност се среща най-често при болните от МС (около 62%) и се характеризира с императивни позиви за уриниране, неотложна инконтиненция и полакиурия (3, 10, 11). Същността на това уринарно смущение се състои в това, че пикочния мехур има намален капацитет за изпълване, тъй като детрузорният мускул вместо да запазва тонуса си при увеличаващия се обем урина се контрахира спонтанно и тласъчно, в следствие на което се появяват императивни позиви и неотложна инконтиненция. Невралният механизъм на детрузорната хиперактивност не е точно изяснен, но се допуска реорганизация на сакрално ниво на рефлексите, контролиращи функциите на пикочния мехур, след прекъсване на супраспиналния контрол от ПЦМ при спинални лезии по подобие на посттравматичния рефлексен автоматизъм на мехура (15). Някои автори съобщават за корелация между тежестта на пирамидната дисфункция в долните крайници и изразеността на уринарните смущения (2, 6, 15, 28). Нарушената двигателна активност съчетана с детрузорна хиперактивност създава още по-сериозен проблем при тези болни (15). Детрузорната хиперактивност и детрузорно-сфинктерната дисинергия са свързани и с още един неприятен за пациентите проблем - непълното изпразване на пикочния мехур. Последното се регистрира с различни уродинамични изследвания - урофлоуметрия, цистометрия при изпълване и изпразване на пикочния мехур, електромиография на външния уретрален сфинктер (10, 18). По този начин се установява повишено количество (над 100 мл) на резидуална урина в пикочния мехур, което създава условия за уроинфекции и калкулообразуване в него (5, 9, 15, 16, 25). Второто по честота (около 25%) микционно нарушение е детрузорно-сфинктерната дисинергия, свързана с липса на координация между детрузорния мускул и уретралните сфинктери при рефлексна на изпразване на пикочния мехур (8, 14, 35). Някои автори считат, че прекъсването на връзките между сакралните сегменти на гръбначния мозък и ПЦМ причиняват и детрузорната хиперактивност и детрузорно-сфинктерната дисинергия. Най-честите симптоми са непълна евакуация на урина и странгурия (затруднено и болезнено уриниране) (26). Детрузорно-сфинктерната дисинергия се диагностицира трудно поради честото и комбиниране с детрузорна хиперактивност и от диференцирането им би могло да стане електромиографски (26). Основен проблем при това уринарно смущение е непълното изпразване на пикочния мехур с гореописаните усложнения. Сложният патофизиологичен механизъм на детрузорно-сфинктерната дисинергия затруднява значително терапията му. Третото по честота микционно нарушение при МС (около 20%) е детрузорната хипо и арефлексия (2, 21). Тя може да бъде свързана с локализа-

ция на плаки на демиелинизация в церебелума или сакралните сегменти на гръбначния мозък (2, 10, 31). Някои автори считат, че арефлексията на пикочния мехур е временно състояние, което може да прогресира до детрузорна хиперрефлексия при 57 до 100 % от пациентите, вероятно по подобие на първоначалната дисхиза след спинален травматизъм (20, 36).

Лечението на микционните нарушения при МС е труден процес, поради сложността на патофизиологичните механизми, които ги причиняват и липсата на достатъчно медикаменти с по-малко странични ефекти. За лечението на непълната евакуация на урина се използват някои мануални прийоми от пациента, след обучение от медицинско лице - т. нар. интермитентна автоматизация 3-4 пъти за период от 24 часа (15). Най-честото микционно нарушение както казахме е детрузорната хиперактивност, поради което терапевтичните насоки тук са най-важни. За извештен период от време е опитвано лечение с алфа-блокери (phenoxybenzamine, prazosin) без съществен ефект и някой път с изразени странични ефекти върху кръвното налягане (29, 30). Използвани са също миорелаксанти (baclofen, diazepam, dantrolene) с цел релаксиране на уретралните сфинктери, но поради странични ефекти и слаба ефективност тази терапия не оправдава очакванията (15, 26). Интраназалната апликация на desmopressin (1-desamino-8-D-vasopressin) също има добър ефект, съчетан с добра поносимост при детрузорната хиперактивност, намалявайки продукцията на урина (17, 22, 24). Интравезикална апликация на sarisaicin (невротоксин, въздействащ на С-влакната, участващи в спиналните рефлексни дъги) също повлиява добре детрузорната хиперактивност, но някои странични ефекти (супрапубична хиперестезия, хематурия), трудното и болезнено аплициране и хипотетичната опасност от канцерогенен ефект, възпират по-широката употреба на този медикамент (12, 13). Лечение на избор на детрузорната хиперактивност в момента са антихолинергичните медикаменти (oxybutynin, probanthine, imipramine) (15, 26). Използването на тези медикаменти обаче е лимитирано поради често странични ефекти - зрителни нарушения, констипация, сухота в устата, задълбочаване на непълната евакуация на урина, ако е на лице такава. Поради тези причини съвременните насоки в медикаментозната терапия на детрузорната хиперактивност са насочени към използване на антихолинергични медикаменти с по-голяма ефективност и по-малко изразени антихолинергични странични ефекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams, R., Victor, M., Ropper, A. Principles of neurology. 6 ed., New York, McGraw-Hill, Inc., 1997, 541-544.
2. Awad, S., Gajewski, J., Sogbein, S., Murray, T., Field, C. Relationship between neurological and urological status in patients with multiple sclerosis. *J. Urol.*, 1984, 132, 499-502.
3. Andersen, I., Siroky, M., Sax, S., Krane, R. Abnormalities of detrusor and sphincter function in multiple sclerosis. *Brit. J. Urol.*, 1976, 48, 193.
4. Barrington, F. The relation of the hindbrain to micturition. *Brain*, 1921, 44, 23.
5. Beck, R., Warren, K., Whitman, P. Urodynamic studies in female patients with multiple sclerosis. *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1981, 139, 273.
6. Betts, C., D'Mellow, M., Fowler, J. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1993, 56, 245-250.
7. Blok, B., Willemssen, A., Holstege, G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain*, 1997, 120, 111.
8. Blaivas, J., Bhimani, G., Labib, K. Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. *J. Urol.*, 1979, 122, 342.
9. Blaivas, J., Sinha, H., Zayed, A., Labib, K. Detrusor external sphincter dyssynergia: a detailed electromyographic study. *J. Urol.*, 1981, 125, 542.
10. Bradley, W. Urinary bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology*, 1978, 28, 52-58.
11. Bradley, W., Logothetis, J., Timm, G. Cystometric and sphincter abnormalities in multiple sclerosis. *Neurology*, 1973, 23, 1131.
12. Dasgupta, P., Chandiramani, V., Parkinson, M. Treating the human bladder with capsaicin: is it safe? *Eur. Urol.* 1998, 33: 28-31.

13. De Ridder, D., Chandiramani, V., Dasgupta, P. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term follow-up. *J. Urol.* 1997, 158:2087-2092.
14. Eardley, I., Nagendran, L., Chapple, C., Kirby, R., Fowler, C. Neurophysiology of the striated sphincter in multiple sclerosis. *Brit. J. Urol.*, 1999, 68, 81.
15. Fowler, C., van Kerrebroeck, P., Nordenbo, A. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992, 55, 986-989.
16. Franz, D., Tower, M., Edlich, R., Steers, W. Functional urinary outlet obstruction causing urosepsis in a male multiple sclerosis patient. *J. Emerg. Med.*, 1992, 10, 281.
17. Fredrikson, S. Nasal spray desmopressin treatment of bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 1996, 94:31-34.
18. Frontoni, M., Giubilei, F. Autonomic dysfunction in MS. *Int. M.S. J.* 2000, 6, (3), 79-87.
19. Fukuiama, H., Matsuzaki, S., Ouchi, Y., Yamauchi, H., Nagahama, Y., Kimura, J., Shibashki, H. Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO. *Neuroreport*, 1996, 7, 3009.
20. Goldstein, I., Siroky, M., Sax, S., Krane, R. Neurourologic abnormalities in multiple sclerosis. *J. Urol.*, 1982, 128, 541.
21. Gonor, S., Carroll, D., Metkalf, J. Vesical dysfunction in multiple sclerosis. *Urology*, 1985, 25, 429.
22. Hilton, P., Hertogs, K., Stanton, S. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1983, 46, 854.
23. Holstege, G., Tan, J. Supraspinal control of motoneurons innervating the striated muscles of the pelvic floor including urethral and anal sphincters in the cat. *Brain*, 1987, 110, 1323.
24. Kinn, A., Larsson, P. Desmopressin: a new principle for symptomatic treatment of urgency and incontinence in patients with multiple sclerosis. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1990, 24, 109.
25. Koldewijn, E., Hommes, O., Lemmens, W., Debruyne, F., Van Kerrebroeck, P. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease related parameters in multiple sclerosis. *J. Urol.*, 1995, 154, 169.
26. Litwiller, S., Frohman, E., Zimmern, P. Multiple sclerosis and the urologist. *The Journal of Urology*. 1999, 161, 743-757.
27. Loewy, A., Saper, C., Baker, R. Descending projections from the pontine micturition center. *Brain Res.*, 1979, 172, 533.
28. Miller, H., Simpson, C., Yeates, W. Bladder dysfunction in multiple sclerosis. *B.M.J.*, 1965, 1, 1265-1269.
29. Nordling, J. Alpha-blockers and urethral pressure in neurological patients. *Urol. Int.*, 1978, 33, 304.
30. O'Riordan, J., Doherty, C., Javed, M., Brophy, D., Hutchinson, M., Quinlan, D. Do alpha blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis? *J. Urol.*, 1995, 153, 1114.
31. Philip, T., Read, D., Higson, R. The urodynamic characteristics of multiple sclerosis. *Brit. J. Urol.*, 1981, 53, 672.
32. Seiden, M. Practical management of chronic neurologic problems. 1 ed., New York, A publishing division of Prentice-Hall, Inc., 1981, 139.
33. Vanderhorst, V., Mout, L., Blok, B., Holstege, G. Distinct cell groups in the lumbosacral cord of the cat project to different areas in the periaqueductal gray. *J. Comp. Neurol.*, 1996, 376, 361.
34. Vanderhorst, V., Holstege, G. Caudal medullary pathways to lumbosacral motoneuronal cell groups in the cat: evidence for direct projections possibly representing the final common pathway for lordosis. *J. Comp. Neurol.*, 1995, 359, 457.
35. Van Poppel, H., Baert, L. Treatment of multi-resistant urinary infections in patients with multiple sclerosis. *Pharm. Week.*, 1987, 9, 76.
36. Wheeler, J., Siroky, M., Pavlakis, A., Goldstein, I., Krane, R. The changing neurologic pattern of multiple sclerosis. *J. Urol.*, 1983, 130, 1123.

Адрес за кореспонденция:

Н. Топалов

УСБАЛНП "Св. Наум", Отделение по образна диагностика

Бул. Цариградско шосе - IV км

София 1113, България

Тел. 70-50-10

Обзор

БИОПСИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА МУСКУЛ И ПЕРИФЕРЕН НЕРВ - ТЕХНИКА И ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

Ив.Петров

Клиника по неврология, Медицински институт, МВР

SUMMARY

MUSCLE AND PERIPHERAL NERVE BIOPSY- TECHNIQUE AND DIAGNOSTIC CAPACITY

I. Petrov

Clinic of Neurology, Medical institute, MI

Muscle and peripheral nerve biopsy is an important step in diagnosis and treatment of neuromuscular diseases. In order to yield reliable morphologic results and be able to interpret them properly, one has to: prepare the patient for taking the sample, select the appropriate muscle and/or peripheral nerve, apply the right technique.

The muscle selected for biopsy should not be severely damaged by the pathologic process or by EMG tests. It must be protected from artificial trauma during preparation. Contraction should be avoided at the moment of fixation. Nervus suralis, a skin sensory nerve, suits all requirements, therefore it is used most frequently for peripheral nerve biopsy. Muscle biopsy offers a possibility to distinguish a primary muscular disorder (myopathy) from a muscular disorder of neural origin. It helps specify a muscle inflammatory process or make an etiologic diagnosis of various muscular disorders of parasitic nature, such as trichinellosis, cysticercosis, echinococcosis or toxoplasmosis.

Peripheral nerve biopsy discloses some basic pathological processes: segment demyelination, remyelination, axon degeneration, hypertrophic neuropathy, vascular inflammation disorders and others. Besides, it helps establish a specific tissue diagnosis of lepra, amyloidosis, sarcoidosis etc.

Key words: biopsy, muscle, peripheral nerve, technique, diagnostic capacity

РЕЗЮМЕ

Биопсията на мускул и периферен нерв заема важно място в диагнозата и лечението на невромускулните заболявания. За получаване на реални морфологични резултати и съответната им интерпретация особено важно е подготовката на пациента за биопсично изследване, изборът на мускул и/или периферен нерв, и техниката на обработка на материала. Изборът на мускул изисква да не бъде тежко увреден от патологичния процес, ЕМГ изследване, по време на отпрепарирването да бъде предпазен от артефициални травми и да се избегне контракцията при фиксацията му. За перифернонервна биопсия най-често се използва n. suralis (кожен сетивен нерв), който отговаря на всички необходими изисквания. Мускулната биопсия дава възможност за диференциране на първично мускулно увреждане (миопатия) от невrogenно обусловените мускулни заболявания, за прецизиране на възпалителните процеси в мускула, за поставяне на етиологична диагноза при трихенилоза, цистециркоза, ехинокок, токсоплазмоза. Биопсичното изследване на периферен нерв разкрива основни патологични процеси: сегментна демиелинизация, ремиелинизация, аксонална дегенерация, хипертрофична невропатия, съдови, възпалителни и др. промени. Освен това може да постави специфична тъканна диагноза при лепра, амилоидоза, саркоидоза и др.

Ключови думи: биопсия, мускул, периферен нерв, техника, диагностични възможности

Широкото разпространение на невромускулните заболявания поставиха сериозни проблеми пред клинициста и морфолога за тяхното диагностициране и съответен терапевтичен подход. Характерът на тези заболявания (наследствени и придобити), протичащи със сходна клинична картина, затрудняват правилната диагноза. И най-прецизното клинично изследване подкрепено с електрофизиологични, биохимични и имунологични изследвания в някои случаи се оказва недостатъчно.

Особено място в комплексното изграждане на диагнозата на невромускулните заболявания се отнежда на биопсичното изследване на мускул и периферен нерв. Това дава възможност за проникване в морфологичния субстрат на заболяването, за разкриване на някои страни от етиологията и патогенезата, а в някои случаи и за определяне на терапевтичния подход.

Нашият собствен опит, както и данните от литературата (14, 18, 49) показват, че за получаване на реални морфологични резултати и тяхната интерпретация от особено значение е техниката на обработка на материала.

ТЕХНИКА НА МУСКУЛНАТА БИОПСИЯ

Изборът на мускул за биопсично изследване изисква той да бъде видимо засегнат от патологичния процес, но не тежко. Това е свързано с продължителността и тежестта на заболяването, поради което е необходимо активно участие на клинициста за точното определяне мястото за биопсично изследване. Несъмнено значение за избор на мускул има ЕМГ-то изследване. Неудачно се оказва обаче вземането на материал точно или в непосредствена близост от мястото на въвеждане на електродите (2, 23, наши не публ. данни). Често в тези случаи се причиняват значителни увреди на мускулната тъкан (кръвоизливи, възпаления, некрози), което затруднява интерпретацията на морфологичните резултати. Това налага вземането на материала да става на значително разстояние от въвеждането на електродите или от контралатералния мускул.

Известни са три важни изисквания при вземането на материала (19, 47, 48):

1. Внимателно отпрепарирание и резекция на мускула с цел предпазване от артефициална травма

2. Предпазване на мускула от контракция при фиксацията. За целта е необходимо мускулното късче преди отделянето му от мускула да бъде предварително заципано със специална щипка, която да попречи на мускула да се съкрати по време на отрязването. Същото може да се постигне и чрез превързване на мускула върху дървена подложка, преди да бъде резециран. Ако предварителното заципване или превързване не може да се направи мускулното късче се оставя 20-30 мин. при стайна температура, за да загуби съкратителната си способност, след което може да се фиксира. В случаи че се правят хистохимични и електронномикроскопско изследвания всяко изчакване е нежелателно и обработката на материала трябва да започне няколко минути след отделянето на мускулното късче. За хистохимични изследвания - бързо замразяване чрез потапяне в охладен с течен азот изопентан или направо в течен азот, като мускулното късче предварително се оваля в талк, след което се изотвят криостатни срези. За електронномикроскопско изследване - фиксация в глутаралдехид и осмиев тетраоксид.

3. Спазване на точна ориентация на мускулните влакна по отношение на напречен и надлъжен срез при включване на материала. Това най-добре може да се осъществи

ви след предварително привързване на мускула, както беше описано по-горе.

Обикновената (открита) биопсия се провежда след локална анестезия с 1% лидокаин, с който се инфилтрира кожата и подкожната тъкан, но не и самия мускул. При показания мускулните късчета трябва да резецират с лежача над тях фасция. При необходимост се взема отделно подкожие и кожа. За комплексно морфологично изследване на практика е достатъчно мускулно късче с дължина 20 мм и дебелина 5 мм.

За диагностични и научноизследователски цели се използва и перкутанната иглена мускулна биопсия (21, 22). Получения по този начин материал обаче е малко по обем, което не дава възможност да се изготвят надлъжни срези, да се осигури по-широко зрително поле за изследване, както и да се провеждат комплексни хистологични, хистохимични, имуноморфологични, електронномикроскопски и биохимични изследвания. Поради това ние а и повечето автори предпочитаме конвенционалната биопсия

ТЕХНИКА НА ПЕРИФЕРНОНЕРВНАТА БИОПСИЯ

Предявяват се следните изисквания при избора на нерв за биопсично изследване (17):

1. Да бъде засегнат от патологичния процес
2. Да бъде постоянен по анатомична локализация
3. Да бъде кожен или мускулен нерв
4. Да бъде без преплитащи се фасцикули, което улеснява фасцикулната биопсия
5. Да е разположен на място, където не се уврежда от ежедневни травми
6. Да бъде достъпен за невроелектрофизиологично изследване преди биопсията.

Nervus suralis (кожен сетивен нерв) отговаря на всички тези критерии и се използва най-често при биопсичните изследвания. Освен това този нерв е много добре проучен морфологично при здрави доброволци на различна възраст (38, 39), което предоставя добри възможности за съпоставка на получените резултати, особено при морфометрични изследвания.

За биопсично изследване се използват и други кожни нерви (12, 14): *n. peroneus superficialis*, *n. cutaneus antebrachii lat. et med.*, *n. saphenus*, *n. radialis superficialis* и крайните сетивни разклонения на *n. peroneus profundus*. В някои случаи се предприемат и комбинирани биопсии най-често: *n. suralis* и *m. gastrocnemius* на ниво средната част на подбедреницата или глезена, латералния фасцикул на дълбокия и суперфициалния перонеален нерв и *m. tibialis anterior*, *n. peroneus brevis* и *n. peroneus superficialis*. *Nervus peroneus brevis* се взема само тогава, когато пациента има трайна плегия на съответната мускулатура.

Биопсичното изследване на моторен нерв дава възможност за проучване заболяванията на долния двигателен неврон, но води до парези и парализи на съответната мускулатура, поради което практически не се предприема. Мускулната биопсия дава възможност за изследване на мускулни моторни влакна и техните окончания вътре в самото мускулно късче (48)

Не фиксирания нерв е лесно раним от притискане и опъване по време на отпрепарирането и прерязването му. Особено увредими са миелиновите обвивки. Това изисква внимание и опит от страна на оператора.

За целите на биопсичното изследване са достатъчни 3-4 см (но могат да се вземат до 10 см) от дължината на нерва, който се прерязва напълно. Възможно е и отпрепарирание и частично резециране само на няколко фасцикула от нерва, т.н. фасцикулна биопсия, при която нерв

вът не се прекъсва изцяло(14, 18). Необходимо е нерва веднага да бъде поставен във фиксираща течност, най-добре изпънат с тежест от 2 гр прикрепена към долния му край.

ПОСЛЕДСТВИЯ ОТ БИОПСИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ НА N. SURALIS.

След фасцикулното или цялостно прерязване на p.suralis възниква сетивен дефицит(хипестезия, парестезия и по-рядко болка) по горновъншната страна на гърба.на стъпалото и около външния малеол, за което пациентът трябва предварително да бъде уведомен. Тези сетивни нарушения обаче след няколко месеца до една година в повечето случаи изчезват(14, 16,наши не публ.данни).Въз основа на значителен брой катамнезни проучвания(14) се установява, че при 60% от болните оплакванията са напълно изчезнали, при 30% има само лека хипестезия, която може да се очаква, че ще изчезне, и само 10% имат парестезии и болка. Авторите смятат, че тези оплаквания твърде вероятно са свързани с невропатния процес,а не са резултат от биопсията.

ПОДГОТОВКА НА ПАЦИЕНТА ЗА БИОПСИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Лекуващият лекар определя местото за мускулна и/или перифернонервна биопсия. Вечерта преди изследването по-широк участък се обезкосмява и се прави класически съгреваещ компрес(памук,вода, вестник) с бинтова превръзка.

ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ НА НЕВРОМУСКУЛНАТА БИОПСИЯ

Морфологичното изследване дава възможност за разграничаването на първичномускулните заболявания(миопатии-наследствени и придобити) от неврогенно обусловените мускулни заболявания(1, 2, 5, 8, 26, 37).

Съществуват морфологични критерии, които макар и да не са специфични са характерни за първично мускулно увреждане(миопатия): разнообразие в калибъра и обща атрофия на мускулните влакна, наличие на хипертрофични мускулни влакна, централно разположени сарколемни ядра, белези на дегенерация и регенерация, разрастване на мастна и съединителна тъкан.В подкрепа на диагнозата миопатия са и хистохимичните изследвания, които показват променена ензимна активност при реакциите за дехидрогенази, аденозинтрифосфатаза, фосфорилаза,гликоген и др.Електронномикроскопското изследване има значение за диагнозата при някои редки миопатии(митохондриални, миотубуларни, филаментозни и др.).

Неврогенно обусловените мускулни промени са свързани със заболявания на периферния двигателен неврон и се изразяват морфологично с: групи от атрофични влакна(снопова атрофия), увеличен брой на сарколемните ядра, ангуларни влакна, пикнотични ядра, нацепени и змиевидни влакна, разрастване на съединителна и мастна тъкан в по-късните стадии на заболяването. При хистохимичното изследване променената ензимна активност се изразява главно в загуба на типизацията и разпределението на влакната от I -ви и II-ри тип.Ултраструктурните изследвания нямат особена диагностична стойност.

С важно значение за клиничната диагноза е установяването на възпалителни промени в мускулната тъкан. Основните морфологични критерии(2, 5, 28, 37, 46)са: инфилтрация с възпалителни клетки, която може да бъде периваскуларна(обикновено около малките венозни съ-

дове) и/или в ендомизиума. Инфилтратите се състоят предимно от: лимфоцити, макрофаги ,плазматични клетки и еозинофили. Установяват се пръснати некрози и фагоцитоза на мускулни влакна, регенерация на мускулни влакна, успоредно с деструктивните промени, атрофия на мускулни влакна с разрастване на съединителна тъкан при хроничните случаи.

Биопсичното изследване може да разграничи миозита с филаментозни включвания(inclusin body myositis) от други възпалителни миопатии(4, 11, 26, 32, 37). Светлинномикроскопски патоморфологичната диагноза се основава на наличието в мускулните влакна на единични или множествени вакуоли с отложен по периферията базофилен материал, към което се прибавят една или повече от следните патохистологични промени: 1.Предимно ендомизиален мононуклеарен възпалителен ексудат с рядко срецащи се или липсващи възпалителни клетки в перимизиума. 2. Инвазия на некротични мускулни с ендомизиални мононуклеарни клетки.3. Малки рефрактилни еозинофилни включвания в мускулните влакна.Електронномикроскопски се установяват типични филаментозни включвания, граничещи с вакуолите, частично или напълно заобиколени от миофибрили, или разположени интрануклеарно.

В някои случаи при болни с типичен, клинично проявен полимиозитен синдром е възможно да не се установят биопсично патоморфологични възпалителни промени(7, 36, 46, наши не публ.данни). В тези случаи се установяват: перифасцикулни атрофии на мускулните влакна, (като атрофичните влакна са предимно II- ри тип, диференцирани посредством реакция за аденозинтрифосфатаза.), единични некротични влакна, ангуларни и таргентни влакна, умножаване на сарколемните ядра, повечето от които са загубили хиполемалното си разположение.

Биопсичното изследване на мускул може значително да подпомогне отдиференцирането на синдрома на Shulman(еозинофилен фасциит) от еозинофилния перимиозит и еозинофилния полимиозит(33, 42, 43, 44).Комплексното морфологично изследване дава възможност да се прецизира фазата на възпалителния процес - остра, подостра и хронична. При възпалителни мускулни процеси предизвикани от бактерии и паразити може да се постави етиологична диагноза (трихенилоза, цистицеркоза, ехинокок, токсоплазмоза).

Биопсичното изследване на периферен нерв има за цел (17):

1. Да определи дали наистина съществува морфологично увреждане на периферния нерв.
2. Да характеризира неговия вид и активност
3. Да постави(по възможност) специфична патоморфологична диагноза
4. Да осигури тъкан за допълнителни диагностични и научни изследвания

С комплексното морфологично изследване могат да се установят следните основни патологични процеси(1, 27, 48.): сегментна демиелинизация,ремиелинизация, аксонална дегенерация и регенерация, хипертрофична невропатия, както и съдови, възпалителни и др. промени. При сегментната демиелинизация аксонът остава intactен а в един интернодален сегмент(между две прищипвания на Ranvier) настъпва деструкция на миелина и "оголване" на аксоналния цилиндр. Възможно е да бъдат уредени няколко последователни сегмента по дължината на нервното влакно. Според патогенезата на процеса се различава първична и алергична сегментна демиелини-

зация. При първичната сегментна демиелинизация деструкцията на миелина настъпва в резултат на нарушаване на протеиновия синтез на Швановите клетки(40). Ранни белези са ретракцията на миелина и разширението на интернодалното пространство. При влакна с малък диаметър разрушаването на миелина става в целия интернодален участък, а при по-дебели влакна демиелинизацията остава паранодална. Първичната сегментна демиелинизация се установява при: диабетна полиневропатия(13), оловна невропатия(30), дифтеришна невропатия(10), исхемична невропатия (20), ревматоидна невропатия(31), остри интоксикационни полиневропатии (25).

Алергичната сегментна демиелинизация е резултат на клетъчно медирана имунна реакция при която миелиновата обвивка се разпада под действието на макрофаги и лимфоцити. Макрофагите в присъствие на лимфоцити пенетрират базалната мембрана около интраклетните нервни влакна и отделят Швановата цитоплазма от миелиновата обвивка с последваща деструкция на същата(48, 50). Макрофагите инфилтрират нервните фасцикули и атакуват миелина в прищипването на Ranvier или в неговата интернодална част.

Описаните прмени се наблюдават при полиневритите тип Guillain Barre(41, 48), експерименталния алергичен неврит(6) хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия(9, 29, 34).

В резултат на първичната или алергичната сегментна демиелинизация настъпва деление(митози) на Швановите клетки, които започват да ремиелинизират съответните сегменти. При ремиелинизацията обаче един интернодален сегмент се ремиелинизира от 3-4 Шванови клетки, в резултат на което новообразуваните интернодални сегменти са по-къси. Друг морфологичен белег на ремиелинизацията е несъответствието между дебелината на аксона и тънката миелинова обвивка, както и хлабавите миелинови ламели(loose lameli) около аксоналните профили. Процесът на ремиелинизация може да се осъществи с различна скорост и ефективност и е важен белег на предхождаща сегментна демиелинизация. Наблюдава се при редица невропатии(1, 3, 14, 48).

Аксоналната дегенерация е тежък патологичен процес, при който настъпва фрагментиране на аксона и миелиновия дебрис се фазира в лизозомните вакуоли на Швановите клетки и мигриралите макрофаги (49). Процесът на аксонална дегенерация се наблюдава при почти всички полиневропатии(1, 14.). Успоредно с дегенерацията настъпва аксонална регенерация. От запазената (проксимална) част на аксона започват да растат аксонални израстъци, т.н. "растежни конуси" към дисталния ствол на нерва, където пролифериралите вече Шванови клетки насочват новообразуваните още немиелинизирани аксонни израстъци(35). Процесът на регенерация се доказва морфологично с фрагментация на аксоните, наличие на "растежни конуси", тънки аксони и тънки миелинови обвивки и "срупани влакна"(cluster fibres) (3, 35, 39, 48).

ХИПЕРТРОФИЧНА НЕВРОПАТИЯ

Характерен морфологичен белег е образуването на "луковици"(union bulbs) около нервните влакна от разраснали се Шванови клетки. Разположеното в средата нервни влакно, в зависимост от стадия на заболяването, може да бъде демиелинизирано, ремиелинизирано или въобще да липсва(при аксонална дегенерация). Повечето от клетъчните израстъци около аксона са на Шванови клетки, заобиколени от базална мембрана. Луковичните

образувания не се установяват при невропатии с повтаряща се аксонална дегенерация и без сегментна демиелинизация(45). Патогенетичният механизъм на образуването на "луковиците" не е напълно изяснен. Предполага се, че това е резултат на хронична сегментна демиелинизация(14). Хипертрофичната невропатия се наблюдава при болестта на Dejerine-Sottas(16), перонеална мускулна атрофия(15), болестта на Refsum(24), диабетна полиневропатия(13) и при други невропатии със сегментна демиелинизация(1, 14, наши не публ.данни).

Биопсичното изследване на периферен нерв може да постави специфична тъканна диагноза (14) при: лепра, амилоидоза, саркоидоза, некротизираща ангиопатия, метахроматична левкоцистоза, болестта на Krabbe, болестта на Fabry и невроаксонална дистрофия. При някои от тях(лепра, саркоидоза, амилоидоза и некротизираща ангиопатия) нервната биопсия може би е най-добрият пример за тъканна диагноза. В други случаи морфологичната диагноза, въпреки че не е специфична, може да подскаже патологичния процес и да даде ценни данни за диференциалната диагноза и лечението.

В заключение биопсичното изследване на мускул и периферен нерв може да бъде много ценен, а в някои случаи и решаващ диагностичен метод. Той не е така инвазивен и травмиращ, както обикновено се счита, и при добра организация и подготвен екип следва да намери по-широко приложение в клиничната практика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинов С. Обща патология на заболяванията на периферната нервна система. В: Полиневрити и полиневропатии(Божинов С. ред.), София, Мед. и физк., 1984, 22-30.
2. Божинов С., Цветанова Е, Лолова ИВ, Давидов М. Общи данни върху материала и методите на изследване. В: Миопатии(Божинов С, Гълъбов Г. ред.), София, Мед. и физк.1973, 13-19.
3. Генчев Т., Петров ИВ., Овчарова П., Тръчков ИВ. Патоморфологични промени в п. suralis при болни с множествена склероза. Неврол. псих. и неврохир., 1986, 5, 8-15.
4. Петров ИВ, Генчев Т. Морфологичната находка при случай с вакуолен миопатия. Неврол. псих. и неврохир., 1985 1, 19-25.
5. Adams RD. Disease of muscle: A study in pathology. (3-th ed.), Hagerstown, Harper&Row, 1975, 316-379.
6. Ballin RHM, Thomas PK. Electronmicroscop observations of demyelination and remyelination in experimental allergic neuritis. Part I. Demyelination. J. Neurol. Sci. 1969, 8, 1-5.
7. Baumli HP, Mumenthaler M. The perifascicular atrophy factor. An aid in the histological diagnosis of polymyositis. J. Neurol. 1977, 214, 129-136.
8. Bertorini TE. Muscular Dystrophies. In: Neuromuscular Diseases. Expert Clinicians Views(Pourmand R. ed.), Woburn, Butterworth&Heinemann, 2001, 227-294.
9. Bouchard C, Lacroix C, Plante V. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology, 1999, 52, 498-503.
10. Cavanagh JB, Jacobs J. Some quantitative aspects of diphtheric neuropathy. Br. J. Exp. Pathol., 1964 45, 309-312.
11. Chou S-M. Inclusion body myositis: a chronic persistent mump myositis? Human Pathology, 1986, 17, 765-777.
12. Collins MP, Mendel JR, Periquet MI. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitis neuropathy. Neurology, 2000, 55, 636-643.
13. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alteration in the diabetic neuropathies of humans: a review. J. Neuropath. Exp. Neurol. 1996, 55, 1181-1193.
14. Dyck PJ, Karnes J, Lais A, Lofgren E, Stevens JC. Pathologic alterations of the peripheral nervous system of humans. In: Peripheral Neuropathy(Dyck PJ, Thomas PK, Lampert EH eds), Philadelphia, WB Saunders, 1984, 765-773.
15. Dyck PJ, Lais AC, Offord KP. The nature of myelinated nerve fibre degeneration in dominantly inherited hypertrophic neuropathy. Mayo Clin. Proc. 1974, 49, 34-41.
16. Dyck PJ, Lampert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. Arch. Neurol., 1968, 18, 603-608.
17. Dyck PJ, Lofgren EP. Nerve biopsy: choice of nerve, method, symptoms and usefulness. Med. Clin. North. Am., 1968, 52, 885-893.
18. Dyck PJ, Lofgren EP. Method of fascicular biopsy of human peripheral nerve for electrophysiologic and histologic study. Mayo Clin. Proc., 1966, 41, 778-783.
19. Dubowitz V, Brooke MH. Muscle Biopsy: A Modern Approach, London, WB Saunders, 1973, 25-37.
20. Eames RA, Lange LS. Clinical and pathological study of ischemic neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1967, 20, 215-223.
21. Edwards RHT, Yong A, Wiles CM. Needle biopsy of skeletal muscle in the diagnosis of myopathy and the clinical study of muscle function and repair. N. English J. Med., 1980, 302, 261-273.
22. Engel AG. The muscle biopsy. In: Myology(Engel AG, Banker BQ. eds), London, McGraw-Hill Book Comp., 1986, 833-844.
23. Engel KW. Focal myopathic changes produced by EMG and hypodermic needles. Arch. Neurol.(Chic), 1967, 16, 509-511.
24. Fardean M, Engel WK. Ultrastructural study of a peripheral nerve biopsy in

- Refsum disease. J.Neuropath.Exp.Neurol., 1969, 28, 278-284.
25. Goebel HH, Schmidt PF, Bohl J. Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication: biopsy studies. J.of Neuropath. And Exp.Neurol.1990, 49,(2), 137-149.
26. Griggs RC, Askanas V, Di Mauro S. Inclusion body myositis and myopathies. Ann.Neurol., 1995, 38, 705-713.
27. Hays AP. Muscle and nerve biopsy. In: Merritt's Neurology(10-th ed.), (Rowland LP ed.), Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000, 92-94.
28. Hudgson P, Walton JN. Polymyositis and other inflammatory myopathies. In: Handbook of clinical neurology (Vinken PJ, Bruyn GW eds), Amsterdam, Elsevier North-Holland Biomed.Press, 1979, 51-94.
29. Krendel DA, Parks HP, Anthony DC. Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle&Nerve, 1989, 12, 257-264.
30. Lampert PW, Schochet SS. Demyelination and remyelination in lead neuropathy. Electronmicroscope studies. J.Neuropath.Exp.Neurol., 1968, 27, 527-535.
31. Latov N. Peripheral Neuropathies. In: Merritt's Neurology(10-th ed), (Rowland LP ed.), Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000, 603-608.
32. Lotz BP, Engel AG, Nishino H. Inclusion body myositis. Brain, 1989, 112, 727-747.
33. Michet CH, JR, Doyle JA, Ginshurg WW. Eosinophilic fasciitis. Report of 15 cases. Mayo Clin.Proc. 1981, 56, 27-34.
34. Moleneer DS, Vermeulen M, Haan R. Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., 1998, 64, 84-89.
35. Morris JH, Hudson AR, Weddell G. A study of degeneration and regeneration in the divided rat sciatic nerve.II. The development of the regenerative unit. Z.Zellforsch. 1972, 124, 103-112.
36. Munsat T, Cancilla P. Polymyositis without inflammation. Bull. of the Los Angeles Neurol.Societies, 1974, 39,(3), 113-120.
37. Nash SM, Kissel JT. Idiopathic Inflammatory Myopathies. In: Neuromuscular Diseases: expert clinicians'views(Pourmand R. ed.), Boston, Butterworth/Heinemann, 2001, 209-212.
38. Ochoa J, Mair WGP. The normal sural nerve in man.I. Ultrastructures of fibres and cells. Acta Neuropath.(Berlin), 1969, 13, 197-216.
39. Ochoa J, Mair WGP. The normal sural nerve in man.II. Changes in the axons and Schwann cells due to ageing. Acta Neuropath.(Berlin), 1969, 13, 217-228.
40. Pleasure DE, Feldman B, Prockop DJ. Diphteria toxin inhibits the synthesis of myelin proteolipid and basic proteins by peripheral nerve in vitro. J.Neurochem. 1973, 20, 81-96.
41. Prineas JW. Acute idiopathic polyneuritis: an electronmicroscopic study. Lab.Invest., 1972, 26, 133- 142.
42. Serratrice G, Pellissier JF, Roux H, Quilichini P. Fasciitis, perimyositis, myositis, polymyositis and eosinophilia. Muscle&Nerve, 1990, 13, 385-395.
43. Shulman IE. Diffuse fasciitis with eosinophilia in cutaneous aspects of internal diseases. Transactions of the Association of American Physicians, 1975, 88, 70-86.
44. Sirbac LA, Callen JP. Diffuse fasciitis with eosinophilia in cutaneous aspect of internal disease(Callen JP ed.), Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1980, 55-60.
45. Thomas PK. The cellular response to nerve injury.3.Effect of repeated crush injuries. J.Anat.1970, 106, 463-474.
46. Walton JN, Adams RD. Polymyositis. Baltimore, Williams&Wilkins Co., 1958, 375-398.
47. Weller RO. Histopathological techniques in the investigation of muscle diseases. Proc.Roy.Soc.Med., 1972, 65, 615-619
48. Weller RO, Cervos-Navarro J. Pathology of peripheral nerves. London, Butterworths, 1977, 9-143.
49. Weller RO, Mellick RS. Acid phosphatase and lysosome activity in diphteria neuropathy and Wallerian degeneration. Br.J.Exp.Pathol, 1966, 47, 426-435
50. Wisniewski H, Prineas J, Raine CS. An ultrastructural study of experimental demyelination and remyelination.I. Acute experimental allergic encephalomyelitis in the peripheral nervous system. Lab.Invest.1969, 21, 105-118. .

Адрес за кореспонденция:

Доц. Ив.Петров, д.м.

Клиника по неврология, Медицински институт, МВР
София, бул.Скобелев 79

Обзор РЕФРАКТЕРНА ЕПИЛЕПСИЯ

Георги Панов

МБАЛ-АД Стара Загора, Неврофизиологична лаборатория

SUMMARY

REFRACTORY EPILEPSY

G. Panov

Epilepsy is a chronic disorder characterized with recurrent unprovoked seizures. Treatment is mainly with medications and around 30% of the patients are resistant to the treatment. Establishing predictors connected with intractability as well as eventual consequences of refractory seizures plays important role in finding the most rational therapy for this group of patients.

Key words: epilepsy, refractory seizures, predictors, consequences.

РЕЗЮМЕ

Епилепсията е хронично заболяване на мозъка, характеризиращо се с повтарящи се непровокирани пристъпи. Лечението е основно медикаментозно, като при около 30 % от пациентите не може да се достигне до пълен контрол върху пристъпите. Установяването на факторите, имащи връзка с рефрактерността, както и оценката на евентуалните последици от развитието на рефрактерни пристъпи има основно значение в избора на терапевтична стратегия при тази група пациенти.

Ключови думи: епилепсия, рефрактерни пристъпи, предиктори, последици.

Епилепсията може да се разглежда като континуум от ново диагностицираните случаи, които са с висока вероятност да отговорят на терапията с противоепилептични средства, до терапевтично резистентните пациенти, при които се наблюдава малка вероятност за достигане на ремисия. При така разгледаната попула-

ция от пациенти с епилепсия може да се каже, че за различните точки на този континуум са необходими и различни терапевтични стратегии. Пациентите освен това могат да бъдат поставени в различни суб-популации съобразно възрастта, пола и различните типове пристъпи. Приблизително около 50-80 % от пациентите с епилепсия са с добър ефект от провеждането на медикаментозно лечение. /25/ Повечето пациенти с лесни за контрол пристъпи се повдигат от използването на първия антиепилептичен медикамент, докато останалите не. /17/ Проблемите при тях са свързани с контролиране на евентуалните странични ефекти от терапията и осигуряването на добър комплаенс. При останалите пациенти се наблюдава резистентност към провежданото лечение. При тях освен персистирането на пристъпи се оформят проблеми, свързани с психосоциалните последици от болестта и медицинския риск, асоцииран с пристъпните прояви. Независимо от прилаганото лечение 20% от първично генерализираните и 35% от парциалните епилепсии са резистентни към провежданата терапия. /11/ При деца първично генерализираните форми са по-често срещания вид рефрактерни пристъпи, докато при възрастни парциалните пристъпи с акцент на комплексните парциални пристъпи са най-честти. Рефрактерни на медикаментозната терапия пристъпи са тези, при които не се достига до пълен контрол с провежданата терапия. При анализ на достъпната литература, която разглежда този проблем, могат да се срещнат различни дефиниции на трудните за контролиране пристъпи.

Juul-Jensen /16/ използва термина за тези състояния, при които пристъпите са неконтролирани години наред, въпреки подходящото лечение. Ohtsuka Y et al /23/ изпол-

зва термина за ситуацията, при които всички терапевтични възможности са изчерпани и са се провалили. Интересен е погледът на Schmidt /28/, който предлага рефрактерността да се оценява като функция от броя и дозата на прилаганите медикаменти. По този начин той се опитва да не поставя строга граница между рефрактерните и добре контролираните пристъпи, като дава възможност за индивидуална оценка при всеки един случай. Той предлага скала за оценка на интрактамбилността с 6 степени. В степените 5-6 се включват рефрактерните случаи, където са използвани един или повече медикаменти в максимално толерирани дози. Gilman и съавт. /13/ считат за рефрактерни тези случаи, резистентни на медикаментите от първи ранг / карбамазепин, фенитоин и валпроат/, използвани в максимално толерирани серумни концентрации, както като монотерапия, така и при поне една комбинация с медикамент от втори ред. Други автори се опитват да представят като критерии, както тежестта на пристъпите, така и последиците от лечението и болестта. Като подходяща дефиниция авторите приемат състояние, при което са използвани поне два антиепилептични медикамента, които не са успели да доведат до контрол над пристъпите поради липса на ефект, а не поради поява на странични ефекти./26/

Според Devinsky /11/- епилепсията е рефрактерна, когато пристъпите са толкова чести или тежки, че те ограничават възможностите на пациента да живее съобразно своите желания или налагат прием на медикаменти, които, въпреки че са ефективни водят до странични ефекти. Schachter /30/ даже поставя въпроса за използването на термина рефрактерен, ако се наблюдават негативни ефекти от самата болест или от прилаганата медикаментозна терапия. Някои автори /26/ считат, че е необходимо разграничаването на рефрактерните епилепсии като различно състояние с прогресиращи невронални, когнитивни и психосоциални последици. Интересна дефиниция на пациентите с рефрактерни пристъпи дава Lene Sahlholdt /29/. Епилептичният пристъп е загуба на контрол от пациента, при рефрактерните пристъпи лекарят губи контрол върху тях.

ПРЕДИКТОРИ НА РЕФРАКТЕРНИ ПРИСТЪПИ

Проведените дългогодишни проучвания посочват множество фактори, с помощта на които, да се направи ранно разпознаване на случаите с висока вероятност за рефрактерност.

1. Органична мозъчна увреда.

Установено е, че пациентите със структурна мозъчна увреда са с по-висока степен на вероятност за развитие на резистентни на медикаментозната терапия пристъпи. /17, 26,27,31/. Някои автори дори установяват, че пациентите със структурна или възможна мозъчна лезия са с 1,5 по-голяма вероятност за развитие на рефрактерни пристъпи в сравнение с идиопатичните случаи./17/ При изследване на кохорта от 2200 пациенти е установено, че промените свързани с висока вероятност за рефрактерност са хипокампалната склероза и мозъчната дисгенеза, докато при пациенти след прекарани съдови инциденти, васкуларни малформации или мозъчни тумори, е по-голяма вероятността те да са добре контролирани. /27/

2. Полиморфни пристъпи

Наличието на различни видове пристъпи при един и същ пациент, наблюдавани както едновременно, така и в хода на болестта, се явява важен показател за евентуална рефрактерност. Това показва, че са налице различни

патофизиологични механизми, както и ангажиране на различни кортикални зони в развитието на неврофизиологичните промени. /31/

3. Наличие на много на брой пристъпи

Големият брой пристъпи преди лечението е лош прогностичен фактор, което е доказано в множество изследвания. /11/ Връзката между големия брой пристъпи и рефрактерността на пристъпите е проучвана при изграждане модели на киндинг, където електрическата стимулация в началото, или друга форма на дразнене в субконвулсивни стойности, по-късно става достатъчна и води до развитие на пристъпи. /24/ При проучвания на италиански изследователи започването на лечението след първия пристъп не подобрява дългосрочната прогноза. /20/ В допълнение при проучвания при деца се установява, че 10 и по-малко пристъпи не повлияват процента на случаите с ремисия. /9/ Тези на пръв поглед противоречиви данни показват, че големият брой пристъпи преди лечението е резултат, а не причина за рефрактерността, дължаща се на патофизиологичните и невробиологичните промени. /7/ Други проучвания установяват, че наличието на повече от 20 пристъпа преди стартиране на лечението е лош прогностичен белег и повишава вероятността за труден контрол над пристъпите./17/

4. Възраст на поява на пристъпите.

Възрастта на поява на пристъпите е важен фактор, установен при множество изследвания и наблюдения. Дебютът на епилепсията в периода на новороденото се оказва важен прогностичен фактор. При деца използването на синдромологичната класификация на пристъпите /ранното диагностициране на синдрома на West и синдрома на Lennox- Gastaut/ е също предиктор за рефрактерност /3,26/.

5. Ранното засягане на когнитивните функции

В търсенето на показатели, с помощта на които да се направи ранна прогноза на трудните за контрол пристъпи, някои изследователи установяват, че ранното засягане на когнитивните функции, оставащо понякога незабележимо при стандартните клинични изследвания, е важен маркер за бъдеща рефрактерност /4/.

6. Отговор спрямо приложението на първия антиепилептичен медикамент

Отговорът спрямо приложението на първи антиепилептичен медикамент е важен индикатор. В случаите, при които използването на първия антиепилептичен медикамент не е дало резултат, само 14 % от пациентите са без припадъци след използването на втори медикамент и 3 % при използване на комбинация от 2 медикамента /17/.

7. Пароксизмални прояви и абнормна фонова активност в ЕЕГ.

Един от основните методи за диагнозата на епилепсията - електроенцефалографията е също важно средство за оценка на резистентните случаи. Наличието на абнормна фонова активност, както и регистрирането на генерализирани пароксизмални прояви в ЕЕГ, са свързани с по-висока вероятност за рефрактерност. /4,31/ Датски изследователи използват провеждането на две изследвания в будно и сънно състояние, като успяват да предвидят до 83% вероятността за поява на следващ пристъп при наличие на пароксизмални прояви в ЕЕГ. При липса на такива, установеният риск от поява на пристъпи е 12%. /35/

МЕДИЦИНСКИ РИСК ПРИ РЕФРАКТЕРНИТЕ ЕПИЛЕПСИИ

При повечето пациенти с епилепсия заболяването е свързано с множество рискове вследствие на непрегивимостта на пристъпите, които могат да се случат в работна обстановка, във вода, на улицата при натоварен трафик на движението и да доведат до допълнително усложняване на здравословното състояние на пациента. Естествено пациентите с наличие на пристъпи, които не се поддават на контрол с възможните ПЕС, са и най-застрашената група. Основните рискове могат да бъдат групирани по следния начин: риск от ранна смърт, наранявания по време на пристъп, психиатрични и когнитивни разстройства и странични ефекти от антиепилептичните медикаменти.

РИСК ОТ РАННА СМЪРТ

Проведени са множество изследвания с цел оценка на риска при пациенти с епилепсия, като при провеждане на проучване е установена 2 пъти по-висока смъртност в сравнение с общата популация. /14/ Същото изследване установява тясна връзка между етиологията на епилепсията и увеличената смъртност. Идиопатичните епилепсии са асоциирани с 1,57 пъти по-висока смъртност (или 57 % по висок риск), докато при симптоматичните епилепсии тази стойност е съответно 2,76 пъти по-голяма в сравнение с общата популация. Предполага се, че повишената смъртност е свързана с цереброваскуларните заболявания, мозъчните тумори, както и другите причини за симптоматична епилепсия. Друго изследване акцентира върху неблагоприятното социално и психологично развитие, високата честота на пристъпите и наличието на психотични черти с наличието на риск от ранна смърт. /8/ Някои автори установяват, че приблизително 25-35 % от ранната смърт при пациентите с епилепсия е следствие на удавяне. /29/ Тези инциденти рядко се случват по време на плуване. По-често се наблюдават след поява на пристъп и инцидент във ваната.

КОНВУЛСИВЕН ЕПИЛЕПТИЧЕН СТАТУС

По време на конвулсивен епилептичен статус се наблюдава развитие на тежки мозъчни увреди след около 1 час от началото на статуса. Пациентите, починали в следствие на това състояние, са били в статус средно около 13 часа. /32/ Рискът е най-голям при деца и по-възрастни пациенти. Изследвания сочат, че около 1/3 от случаите на епилептичен статус са при пациенти без предходна история за епилепсия, както и като резултат от друго неврологично и метаболитно разстройство. /15/ Най-честите причини за епилептичен статус са липсата на комплајнс, промяната на медикаментозния режим, лекарствените интеракции и токсичността на медикаментите. /5/

САМОУБИЙСТВА

Данните в литературата, разглеждащи този проблем, са противоречиви. Едно проучване е установило само 3 от 185 случая на смърт при 30 годишно проследяване на случаи. /15/ Тези случаи са били най-чести при пациенти с ранна поява на болестта и на възраст до 40 години. Изследванията показват, че суицидните опити са най-често свързани с развитие на депресивни епизоди. Установен е увеличен риск за суицидни опити при безработни пациенти. Другите рискови фактори за суицидни опити са: понижението възможности за изява, липсата на реализация, зависимостта от близките като всички те имат връзка с развитието на рефрактерни пристъпи.

ни. /8/ Други автори установяват 25 пъти по-висока вероятност за суицидни опити при пациентите с темпорална форма на епилепсия в сравнение с общата популация. Тези данни са най-вероятно свързани с подлежащите биологични фактори, предразполагащи към развитие на афективни разстройства. /6/

Внезапна неочаквана смърт при пациенти с епилепсия Това е най-честата причина за смърт при пациенти, които са под 40 години. Някои автори съобщават, че се наблюдава по-висока честота на внезапна неочаквана смърт при чернокожи. /18/ По-често се наблюдава при мъжки пол, като проучванията показват 55-75% превалиране. Повечето случаи са с първично или вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи. ЕЕГ промените, наблюдавани при тези пациенти, не са показали особена специфичност, като се е наблюдавало голямо разнообразие. Най-честото място на смърт е обикновено леглото на пациента - 30-79% от случаите. /8/ Не е доказана връзка между тези случаи и появата на пристъпи. Установено е, че в терминалния стадий се наблюдава пристъп при около 50% от случаите. /18/ Аутопсията при някои пациенти показва хроничен миокардит и увеличено тегло на миокарда, по-високо от очакваното при мъже, но не и при жени. При повечето случаи се установява и белодробна конгестия. В болшинството случаи е установено понижено ниво на антиконвулсантите в кръвта. Като рискови фактори, поради тази причина, се цитират липсата на комплајнс и субтерапевтични медикаментозни схеми. Механизмите, които стоят в основата на този феномен, не са напълно изяснени, като понастоящем според някои теории значение имат респираторния арест, невrogenния пулмонарен едем и кардиалната аритмия, наблюдавани често при пациенти с епилепсия.

РИСК ОТ НАРАНЯВАНИЯ

Предполага се, че пациентите с епилепсия са по-предразположени към наранявания, отколкото останалата популация. Изследвания /22/ сочат, че при пациентите с епилепсия не се наблюдават по-чести наранявания отколкото в останалата популация, дори при тях се установява по-нисък процент. Друг автор /34/ разглежда болните от епилепсия като хетерогенна група от пациенти с висок риск и такива с нисък риск. В групата на пациентите с висок риск се включват симптоматичните генерализирани епилепсии като синдромът на Lennox-Gastaut, епилепсиите с чести атонични и генерализирани тонично-клонични пристъпи, висока честота на пристъпите и забавено психично развитие. Дори в тази група не се установява висока честота на наранявания по време на пристъпи. При анализ на 62 пациенти с медикаментозно резистентни пристъпи и провеждане на 13 месечно наблюдение, авторите установяват 1,2 % пристъпно асоцииран риск от наранявания. /21/

РИСК ОТ ПРИЕМ НА ПЕС

Почти всички противоепилептични средства са свързани с потенциални рискове за пациента, особено когато се използват във високи дози и при политерапия, както е и случаят при пациентите с рефрактерни епилептични пристъпи. Рискът от лекарствени токсични прояви се увеличава с броя на медикаментите, приемани едновременно от дадения пациент Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy. /10/ Рискът от медикаментозна токсичност нараства успоредно с броя на приеманите медикаменти - 1,8 за пациентите, приемащи 2 медикамента и 2,9 за тези, приемащи 3 и повече лекарствени средства.

ПСИХОСОЦИАЛНИ ПОСЛЕДИЦИ ОТ РЕФРАКТЕРНИТЕ ЕПИЛЕПСИИ

Психосоциалните последици от рефрактерните пристъпи зависят от една страна от симптомите на болестта, а от друга от индивидуалността на пациента. Често тези последици са тежки, като засягат всички области на живота. Докато при добре контролираните пристъпи, като цяло, проблемите на пациента с епилепсия са икталните епизоди, то при резистентните на терапия пациенти се наблюдава степенен когнитивен дефицит, поведенчески отклонения и психосоциална изолация с последваща социална дезадаптация. Това показва, че при тях проблемите, развиващи се в интерикталния период, нарастват успоредно с продължителността на болестта, като понякога изместват по тежест самите пристъпи. При сравнително проучване на пациенти с рефрактерни и добре контролирани пристъпи се установява, че при рефрактерните пристъпи се наблюдава по висока степен на депресивност и елементи на "заучена безпомощност", включваща когнитивни мотивационни и емоционални разстройства, явяващи се като следствие на въздействието на неконтролируеми жизнени събития. /2/ Други автори установяват, че психиатричната морбидност и особено тревожността и депресията са по-чести при пациенти с епилепсия. /12/ Психичните симптоми са по-чести при фокалните епилепсии, отколкото при първично генерализираните. Наблюдават се множество фактори като подлежаща мозъчна увреда, лош контрол над пристъпите, прием на много медикаменти и комбинации от тях, които действат едновременно, пораждайки кумулативен ефект. Според авторите, тези психиатрични разстройства са по-важна причина за последващата социална дезадаптация, отколкото пристъпите сами по себе си. Проведено сравнително изследване на съпътстващите личностови разстройства при резистентни и добре контролирани пристъпи установява значимо преобладаване на личностовите разстройства при пациенти с лош контрол над пристъпите с акцент на разстройства от клъстер С на DSM-4. /1/ Други автори /33/ разглеждат "липсата на възможности", свързани с начина на живот, както и невъзможността да се изградят модели на поведение, които да помогнат за формиране на приятелски отношения, като една от основните причини за изолация. При анализа на начина на прекарване на свободното време се установява, че то обикновено е редуцирано като възможности, свързано със страх от инциденти и наранявания, въпреки че при изследването се е установило, че инцидентите при пациенти с епилепсия са по-редки, отколкото в останалата популация, което е във връзка с рестриктивния начин на живот и повишената предпазливост, свързана с непредвидимостта на пристъпите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рефрактерните епилептични пристъпи представляват значим медицински и социално-психологичен проблем. Ранното им разпознаване позволява провеждането на рационална терапия, която е необходимо да включва както медицинска, така и психологична помощ с цел избягване на развитието на психосоциални последици, чиито естествен резултат е и развитието на ранна инвадизация при тези пациенти.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Панов Г. Петкова М. Личностови разстройства при пациенти с рефрактерни и добре контролирани епилептични пристъпи. Сборник доклади от научна конференция с международно участие. Съюз на учение, 2002, том 3, 126-129.
2. Петкова М. Панов Г. Психологично функциониране при пациенти с рефрактерни и добре контролирани епилептични пристъпи. Сборник доклади от научна конференция с международно участие. Съюз на учение, 2002, том 3, 122-125.
3. Aicardi J. Epilepsy in Children. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994.
4. Aikia M; Kalviainen R; Mervaala E; Riekkinen PJ; Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy: memory performance as a prognostic factor. Epilepsy Res. 1999, Nov, 37 (2), 159-67.
5. Aminoff, M. and Simon, R.P.. Status epilepticus: causes, clinical features and consequences in 98 patients. Am. J. Med., 1980,69, 657-666.
6. Barraclough, B. Suicide and epilepsy. In: Reynolds, E.H. and Trimble, M.R. (Eds), Epilepsy and Psychiatry, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981, pp. 72 - 76.
7. Berg AT, Shinnar S. Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidence in humans. J Clin Neurophysiol, 1997, 14, 102-110.
8. Brown, S.W. Risk of early death in epilepsy. In: Cornaggia, C.M., Beghi, E., Hauser, A.W., Loeber, J.N., Sonnen, A.E.H. and Thorbecke, R. (Eds), Epilepsy and Risks: A First-step Evaluation, Ghedini Editore, Milano, 1993, 21 - 29.
9. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. Neurology, 1996, 46, 41-44.
10. Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy. Adverse reactions to antiepileptic drugs: a multicenter survey of clinical of clinical practice. Epilepsia, 1986, 27, 323-330.
11. Devinsky O. Patients with refractory seizures. N Engl J Med, May 20, 1999, 340, 1565-70.
12. Edeh, J. and Toone, B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Br. J. Psychiatry, 1987, 151, 98 - 101.
13. Gilman JT, Duchowny M, Jayakar P, Resnic TH, Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. Neurology, 1994, 44, 1341-1343.
14. Hauser, W.A. and Kurland, L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. Epilepsia, 1975, 16, 1 - 66.
15. Hauser, W.A. Status epilepticus: epidemiologic considerations. Neurology, 1990,40 (Suppl.2), 9 - 12.
16. Juul-Jensen P. Epidemiology of intractable of intractable epilepsy. In : Schmidt D, Morselli P, eds Intractable Epilepsy. New York: Raven Press, 1986, 5-11.
17. Kwan, M.D., and Martin J. Brodie, M.D. Early Identification of Refractory Epilepsy, N Engl J Med February 3, 2000, 342, 314-319.
18. Leestma, J.E., Walczak, T., Hughes, J.R. and Kalelkar, M.B. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. Ann. Neurol. 1989; 26, 195 - 203.
19. Lene Sahlholt, Intractable epilepsy, Psychosocial consequences of refractory epilepsy in children, Wrightson biomedical publishing ltd, 1995, 153-163.
20. Musico M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. Neurology, 1997,49, 991-998.
21. Nakken, K.O. and Lossius, R. Seizure-related injuries in multihandicapped patients with therapy-resistant epilepsy. Epilepsia, 1993, 34, 836-840.
22. Nelen, W., Van Eil A. and Somen, A.E.H. . Is epilepsy a dangerous condition! In: Canger, R., Loeber, J.N. and Castellano, F. (Eds). Epilepsy and Society: Realities and Prospects, Elsevier, Amsterdam, 1988, 169 - 173.
23. Ohtsuka Y, Ogino T, Amano R, Yamatog Y, Oka E, Ohtahara S, Rational treatment of refractory epilepsy in childhood. Jpn J Psychiatry Neurology, 1988, 42, 443-447.
24. Reynolds EH. Do anticonvulsants alter the natural course of epilepsy? Treatment should be started as early as possible. BMJ, 1995, 310, 176-177.
25. Sander JWAS. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. Epilepsia 1993, 34, 1007-1016.
26. Santiago A, Brodie M, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, French J, Serratosa J, Is refractory epilepsy preventable? Epilepsia, 2002,42(4), 437-444.
27. Semah F, Picot MC, ADAM C, et al, Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology, 1998, 51: 1256-62.
28. Schmidt D. Medical intractability in partial epilepsies. In Luders H, ed. Epilepsy Surgery. New York: Raven Press, 1991, 83-90.
29. Sillanpaa, M. Children with epilepsy as adults: outcome after 30 years of follow-up. Acta Paediatr. Scand., 1990, 79 (Suppl. 368), 1 - 78.
30. Schachter, S.C. Advances in the assessment of refractory epilepsy. Epilepsia, 1993, 34(Suppl.5), 24 - 30.
31. Shafer, S.Q., Hauser, W.A., Annegers, J.F. and Klass, D.W. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. Epilepsia, 1988, 29, 590 - 600.
32. Swartz, B.E. and Delgado-Escueta, A.V. The management of status epilepticus. In: Hopkins, A. (Ed.), Epilepsy, Chapman 8c Hall, 1987.
33. Thompson, P. and Oxley, J. Social aspects of epilepsy. In: Laidlaw, J., Richens, A. and Chadwick, D. (Eds). A Textbook of Epilepsy, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993.
34. Van Wel, O.. Epilepsie en werk. In: Epilepsie en Risico. Suppl. Epilepsy Bull. Alphen, Stafleu, 1984, 59-65.
35. Van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adults with untreated idiopathic first seizures. Arch Neurol, 1992, 42, 231-287.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Георги Панов

Стара Загора 6000, МБАЛ-АД, Функционално отделение

Неврофизиологична лаборатория, ЕЕГ кабинет

Тел 042 282 388

e-mail: panov@sz.inetg.bg

Обзор ПОЛИКИСТОЗЕН ОВАРИАЛЕН СИНДРОМ И НАРУШЕНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ЧРЕЗ АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ.

Пл. Божинов

УМБАЛ - Плевен, Първа неврологична клиника, ЕЕГ лаборатория

SUMMARY

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND REPRODUCTIVE DYSFUNCTION OF ANTIEPILEPTIC DRUGS.

Plamen Bozhinov

University Hospital - Pleven, First Neurological Clinic, EEG Laboratory

Epilepsy and the use of antiepileptic drugs (AED) are commonly associated with reproductive dysfunction. The polycystic ovary syndromes (PCOS) include hyperandrogenaemia, hypothalamic amenorrhoea and functional hyperprolactinaemia. Since 1990 the polycystic ovaries are not more obligatory part of PCOS. When the use of AED is associated with fertility disturbances the possible benefits of a change in treatment must be balanced against seizure control and the effect of alternative agents.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, reproductive dysfunction, polycystic ovary syndrome, polycystic ovaries.

РЕЗЮМЕ

През 1935 г. Stein и Levental за първи път описват връзката между аменореята, хирзутизма, затлъстяването и наличието на поликистозни яйчници при млади жени. Днес цяла група от заболявания със сходна клинична картина се причисляват към поликистозния овариален синдром (ПКОС), при които Stein-Levental-синдрома представлява напълно проявената клинична картина на заболяването. През 60-те години доказването на поликистозни яйчници се е смятало като задължително за диагнозата ПКОС. С възможностните но хормоналната диагностика през 70-те години е станало ясно, че не само морфологичните проблеми в яйчниците, а също така и хиперандрогенемията, функционалната хиперпролактинемия и повишеното съотношение LH/FSH адекватно характеризират ПКОС. На тези изследвания противостоят наблюденията, доказващи поликистозни яйчници без други клинични белези на хиперандрогенемия при млади жени, които се срещат до 20%. Така е изяснена парадоксалната констатация, че доказването на поликистозни яйчници днес повече не е задължително за диагнозата ПКОС, докато клиничните белези на лабораторно потвърдена хиперандрогенемия трябва задължително да са налице.

Антиепилептичните медикаменти могат, особено чрез въздействие върху гонадите, чрез индукция на секс-хормон свързващия глобулин, да допринесат за смущения във фертилитета. При подобни случаи могат да се препоръчат следните терапевтични подходи: смяна на лекарството при наддаване на тегло при жени, които по този начин могат да развият ПКОС; смяна на ензиминдуциращ с ензимнеиндуциращ антиепилептичен медикамент при мъже с impotentia coeundi; смяна на АЕМ при мъже с impotentia generandi; повишаването на серумното ниво на тестостерона при мъже; лечение на придружаващата депресия при тези пациенти; рационална психотерапия.

Ключови думи: епилепсия, антиепилептични медикаменти, репродуктивни нарушения, поликистозен овариален синдром, поликистозни яйчници.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

ПКОС - поликистозен овариален синдром

ПКО - поликистични оварии

АЕМ - антиепилептични медикаменти

VPA - valproate

CBZ - carbamazepine

LTG - lamotrigine

Gn-RH - гонадотропин релизинг хормон

I. ПОЛИКИСТОЗЕН ОВАРИАЛЕН СИНДРОМ.

ВЪВЕДЕНИЕ

През 1935 г. Stein и Levental [35] за първи път описват връзката между аменореята, хирзутизма, затлъстяването и наличието на поликистозни яйчници при млади жени. От тогава клиничните описания и дефиниции на Stein-Levental-синдрома, както и патологичните предположения за неговото възникване, са се променяли многократно. Днес цяла група от заболявания със сходна клинична картина се причисляват към поликистозния овариален синдром (ПКОС), при които Stein-Levental-синдрома представлява напълно проявената клинична картина на заболяването. Още през 60-те години доказването на поликистозни яйчници се е смятало като задължително за диагнозата ПКОС. С възможностните но хормоналната диагностика през 70-те години е станало ясно, че не само морфологичните проблеми в яйчниците, а също така и хиперандрогенемията и повишеното съотношение LH/FSH адекватно характеризират синдрома. На тези изследвания противостоят наблюденията, доказващи поликистозни яйчници без други клинични белези на хиперандрогенемия при млади жени, които се срещат до 20% [7, 32]. Така е изяснена парадоксалната констатация, че доказването на поликистозни яйчници днес повече не е задължително за диагнозата ПКОС, докато клиничните белези на лабораторно потвърдена хиперандрогенемия трябва задължително да са налице.

ДЕФИНИЦИЯ, КЛИНИЧНА КАРТИНА И СВЪРЗАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Историческата промяна на диагностичните критерии, както и хетерогенността на ПКОС имат за следствие липсата на ясна дефиниция на синдрома, която да обхваща в единство всички симптоми и находки. Принципно всяка хиперандрогенемия, както и един андроген-продуциращ тумор, могат да доведат до развитие на ПКОС. В по-тесен смисъл, днес всяка неизяснена хиперандрогенна липса на овулация с наличие на допълнителни клинични белези на хиперандрогенемия и/или затлъстяване, се дефинират като ПКОС. Ядрото на синдрома са смущения в овулацията с олиго-(>35 г) и аменорея, съответно нередовни менструални цикли. Дерматологичните белези на хиперандрогенемия се манифестират с хирзутизъм (до 66%), акне или като андрогенна алопеция или вирилизъм в крайни случаи. При около 60% от пациентите адипозата (BMI>25) допълва картината на ПКОС. Андрогенният тип на разпределение на мазнини-

те по-често от гинекоидния се свързва с ПКОС. Тясно свързана със затлъстяването е инсулиновата резистентност, която може да бъде определена индиректно чрез променени нива на триглицеридите, холестерина и липидния профил. Инсулиновата резистентност показва, че ПКОС не е заболяване само на репродуктивната система, а изходна точка за метаболитни смущения с повишен кардиоваскуларен риск. При пациентки с ПКОС 7 пъти е повишен рискът от развитие на не-инсулин завишим захарен диабет и 40% е повишена честотата на артериалната хипертония [12]. Досега не е изяснено, дали затлъстяването е причина или следствие за инсулиновата резистентност. Фактът, че също и при слаби пациентки с ПКОС също се доказва инсулинова резистентност, говори за една първична инсулинова резистентност, която може да се прояви независимо от затлъстяването.

През 1990 г. се провежда консенсусна конференция, която приема минималните критерии (клинични, хормонални и морфологични), които поставят дефиниционните основи за диагнозата ПКОС. След тази конференция клиничните критерии се определят като "селекциониращи критерии", а допълнителната хормонална диагностика служи за потвърждение или изключване на други причини (напр. хиперпролактинемия, адренергична хиперандрогенемия). Ултразвуковите критерии не се използват за диагнозата като това се потвърждава и от по-късни проучвания [29].

ЧЕСТОТА НА ПКОС В ОБЩАТА ПОПУЛАЦИЯ И ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ЕПИЛЕПСИЯ

Данните за болестността в общата популация според различните публикации се движат между 2,5 и 18% [7,8,14,27,32] като повечето автори предполагают, че действителните стойности са 4 - 6% [22]. За младите жени ПКОС е най-честата причина за неизпълнено желание за раждане на дете. Ограниченият фертилитет при пациентки с епилепсия и доказателствата за повишен брой менструални нарушения са изходна точка за многобройните проучвания на ПКОС при пациентки с епилепсия. Менструалните нарушения се срещат до 56% при жени с епилепсия, като ПКОС се доказва при 10 - 25% от тях според различните автори [4,6,17,18,23,24,31]. Основа за разнопосочните данни при този контингент са различните диагностични критерии при ПКОС и неясното разграничение между поликистозни оварии (ПКО) и ПКОС. Пример за това е проучването на Izojarvi [23], където изходна точка е дискусията за наличието на VPA-свързан ПКОС. Авторите намират при жени, лекувани с VPA, наличие на 45% повишена честота на менструални нарушения в сравнение с групите, лекувани с други АЕМ (антиепилептични медикаменти), съотв. СВЗ 19% и СВЗ/VPA 25% и със стратифицираните по възраст контроли (16%). За да се изясни причината за менструалните нарушения трябва да се извърши хормонален анализ и трансвагинално ултразвуково изследване. Освен това се оказва, че 60% (6/10) от пациентките, лекувани с VPA са имали поликистозни яйчници, а при 17% (3/10) е имало хиперандрогенемия. В групата с СВЗ са били съотв. 33% (7/21) с ПКО и 0% с хиперандрогенемия. При жени, които са лекувани с VPA преди 20-тата си година, наличието на ПКО и хиперандрогенизъм са били дори 80%. Данните насочват за възможна връзка между VPA и ПКОС, въпреки че част от пациентките не са имали истински ПКОС, а само ПКО. Дори са показани причините при единични случаи с ПКО и хиперандрогенизъм, но връзката между тях не е изяснена, което

е решаващо за диагнозата ПКОС. Едва 2 години по-късно в последващо проучване Izojarvi характеризира рисковия профил на ПКО [24]. Тези пациентки са били със затлъстяване, имали са хиперинсулинова промяна на обмяната и променен (неузгоден) липиден профил. Всички други проучвания говорят срещу връзката между VPA и ПКО/ПКОС. На Herzog му се е отдало да покаже, че до 25% от всички нелекувани пациентки с епилепсия на темпоралния дял, имат ПКОС [18]. Murialdo намира, че при две групи пациентки с епилепсия и лечение с VPA и СВЗ (съответно в около 20% при VPA и 18% при СВЗ) се намират менструални нарушения като нито една пациентка с VPA не е имала ПКОС [31]. При изследването на Bauer [4] при пациентки с фокални епилепсии, ПКОС са имали 10% срещу 11% съответно в групите с VPA и СВЗ.

ПРИЧИНИ ЗА ПКОС

ПКОС е мултифакторно заболяване с генетична предрасположеност като единичните причинни фактори засега все още остават неизяснени. Само за малък брой заболявания, напр. атипичната адренергична недостатъчност на 21-хидроксилаза, е доказано, че представлява специфична причина за ПКОС. До този момент се дискутират два патогенетични механизма, които са във взаимна връзка с ПКОС при пациентки с епилепсия.

ЦЕНТРАЛНА ХИПОТЕЗА: РОЛЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА.

Централната хипотеза произлиза от наличието на хипоталамо - хипофизарни функционални смущения. От тук се стига до променено пулсионно число на Gn - RH и повишена стимулационна възбудимост на хипофизата и чрез това до повишено освобождаване на LH. Тъй като овариалната андрогенна продукция се намира под директен контрол на LH, се стига до консекутивно повишаване на тестостерона. Централната хипотеза поставя епилепсията в самия център на патофизиологичните механизми. Фокалната епилептична интериктална активност при темпорална епилепсия повлиява хипоталамичното освобождаване на гонадотропин. Левостранни темпорални огнища водят до повишаване на LH и до ПКОС, докато десностранни темпорални огнища обротно довеждат до понижени стойности на LH и имат за следствие хипоталамичен хипогонадизъм [11,18,20]. Невроналните връзки с лимбичната система, по-специално на amigdala с хипоталамуса, в ляво са по-силно изразени, отколкото в дясно, така че различното значение на латерализацията има анатомична основа. Патофизиологично функционалното прекъсване на нормалната хипоталамична модуляция чрез епилептичната активност се дължи на лимбичната система. При експерименти с опитни животни (маймуни) лезии на амигдала водят до LH/FSH - констелация като при човешкия ПКОС и до аменорея [18].

ПЕРИФЕРНА ХИПОТЕЗА: РОЛЯ НА АЕМ.

Периферната хипотеза произлиза от смутената стероидна регулация в яйчниците [34], поради което някои автори използват понятието "Функционална овариална хиперандрогенемия (ФОН)" като синоним на ПКОС. Изходна точка за това е понижена регулация на определени ензими на жлезите с вътрешна секреция, което води до повишена синтеза на андрогени в текалните овариални клетки. Излишният андроген се превръща в мастната тъкан в естрадиол, което отново води до релативно увеличаване на LH и има за следствие по-нататъшно повишаване на текалната андрогенова синтеза.

Този *circulus viciosus* се поддържа от т.нар. "LH - escape" - феномен: при нормални условия се стига при стойности на LH от около 50 IU/ml до отпадане на андрогенната синтеза. Това физиологично LH - десенсибилизиране предпазва здравите яйчници от свръхстимулация. При "LH - escape" - феноменът се възпрепятстват допълнителните фактори за концентрационно - зависимата LH десенсибилизация. Като един от най-важните фактори е идентифицирана промяната на инсулинът, която има за следствие адипозата и инсулиновата резистентност, срещани се при ПКОС.

Представените патофизиологични взаимодействия предлагат различни обяснения защо АЕМ биха могли да играят роля при ПКОС. Поради директното влияние на АЕМ върху хипоталамо - хипофизарната ос, АЕМ - свързаната адипоза и промененото хепатално метаболизиране на половите хормони, може да се предположи появата на ПКОС. Тъй като валпроатите имат инхибиращ ефект върху хепаталната цитохромоксидазна система, пониженото разграждане на тестостерон се включва в хиперандрогенемията. Допълнително хиперинсулизмът води до намаляване на транспортното вещество SHBG (sexual hormone binding globuline) и по този начин се стига до повишаване на свободните биологично активни андрогени. На тази основа трябва да се интерпретира правилно третото проучване на Izojarvi [25], който не би могъл да наблюдава обратно възстановяване на морфологичните промени в яйчниците и нормализиране на хормонално - метаболитните промени само при замяната на VPA с LTG. Тъй като промените на хормоналните параметри се дължат главно на намаляване на теглото, не може резултатите да водят до извода, че LTG намалява честотата на ПКО или ПКОС. Изследването доказва само още веднъж вече отдавна известните терапевтични ефекти на редуцията на тегло при лечение на един ПКОС, което може да се постигне по много други методи и с много други лекарства, като въздействието на АЕМ може да се третира само като частен случай.

ПРАКТИЧЕСКИ ИЗВОДИ

Актуален дискуссионен въпрос е дали по време на медикаментозното антиепилептично лечение има смущения в менструалния цикъл и промени в теглото на пациентките и дали при клиничния преглед се намират кожни промени и окосмяване. Когато има доказателства за ановулаторни цикли, би трябвало да се препоръча хормонален анализ, който евентуално да потвърди хиперандрогенизмът или да изключи други причини за хормонални смущения (пролактин, TSH и др.). В тази връзка трябва да се потърси задължително съвместна консултация със запознат с тези проблеми акушер-гинеколог. Диагностиката може да се допълни от трансвагинално ултразвуково изследване, което обаче не е задължително за диагнозата ПКОС. Липсва клиничен смисъл да се провежда ултразвуково изследване при пациентки с епилепсия без клинични данни за ПКОС, както това прави Izojarvi.

Тъй като досега не е изяснено коя част от централните или периферни механизми е водеща за възникването на ПКОС при пациентки с епилепсия, контролът на пристъпите е първата терапевтична цел. Доколкото насоките за медикаментозната терапия се ориентират съобразно антиепилептичните възможности на терапията, VPA остава медикамент на първи избор при идиопатични генерализирани епилепсии и като опция за лечение на фокални епилепсии. При поява на затлъстяване и менструални смущения (независимо от препарата) опи-

тът за редукция на теглото стои в центъра на терапията. Смяната на медикамента при успешно диетично лечение няма смисъл да се дискутира. Като алтернатива ПКОС би трябвало да се лекува съвместно с гинеколог посредством орални контрацептиви или кортизон.

II. НАРУШЕНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ЧРЕЗ АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ.

ВЪВЕДЕНИЕ

Броят на ражданията при жени с епилепсия във възрастта между 24 и 40 години, въпреки че е сигнификантно намален, нараства с всяка изминала година [37]. За възможни смущения във фертилитета допринасят главно епилептичната активност и АЕМ, както и фактори на заболяването епилепсия (стрес, депресия).

НАРУШЕНИЯ НА ХИПОТАЛАМО - ХИПОФИЗАРНИТЕ ФУНКЦИИ

АЕМ не смущават тази функция, която се засяга обаче чрез темпорално генерираната иктална и интериктална активност [20]. Израз на това е повишения брой на ановулаторни цикли (25-30%) при жени с епилепсия на темпоралния дял в сравнение с контролна група здрави жени или при жени с идиопатична генерализирана епилепсия (8% съотв. 0%) [1,9]. Успешно хирургично лечение на епилепсията може да доведе до нормализиране на нарушените менструални цикли, както и нормализиране на намалените нива на концентрация на тестостерон при мъже чрез прекъсване на импулсите от епилептогенното огнище и/или чрез намаляване на оксидативния стрес [2,3]. Високоэффективни АЕМ (като Topiramate) могат да имат подобен ефект (в следствие на ефекта върху карбоанхидразата) по наши наблюдения при 9 клинични случая.

НАРУШЕНИЕ НА ФУНКЦИТЕ НА ГОНАДИТЕ

АЕМ могат непосредствено (най-вероятно чрез намаляване на тегло) да допринесат за манифестация на ПКОС и по този начин да доведат до смущения на фертилитета. При нелекувани жени с темпорална епилепсия обаче броя на ПКОС в сравнение с жените в общата популация, е сигнификантно повишен [4,16]. При мъже може да се наруши сперматогенезата или морфологията на сперматозоидите чрез употреба на АЕМ. Наблюденията за това има за Carbamazepine, Oxcarbamazepine, Valproate и Phenytoin [13]. Появата на Impotentia generandi при един мъж, който приема АЕМ, трябва да ни насочи към провеждане на спермограма и евентуално промяна на АЕМ [5].

НАРУШЕНИЯ НА ЧЕРНОДРОБНИТЕ ФУНКЦИИ

АЕМ с индуциращо чернодробните ензими действие предизвикват повишение на секс-хормон свързващия глобулин, водещо до намаляване на свободната фракция на половите хормони, което евентуално може да има връзка с мъжката импотентност. Това обаче не може да се докаже чрез стриктна корелация между стойностите на тестостерона и потенцията [19,36]. От тук следва, че при мъжката impotentia secundi трябва да се направи опит да се замени ензиминдуциращия АЕМ с ензимнеиндуциращ, което да доведе до увеличаване на свободните фракции на тестостерон или чрез допълнително въвеждане на тестостерон. Някои изследователи са показали подобен ефект при замяна на Carbamazepine с Oxcarbamazepine [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АЕМ могат, особено чрез въздействие върху гонадите, чрез индукция на секс-хормон свързващия глобулин, да допринесат за смущения във фертилитета. В съмнителни случаи трябва да се премине към смяна на медикамента, разбира се, ако това е възможно от антиконвулсивния ефект, за да се въздейства върху смущенията във фертилитета. Имащи голям клиничен смисъл подходи са:

- смяна на лекарството при наддаване на тегло при жени, които по този начин могат да развият ПКОС

- смяна на ензиминдуциращ с ензимнеиндуциращ антиепилептичен медикамент при мъже с impotentia coeundi

- смяна на АЕМ при мъже с impotentia generandi

- лечението на придружаващата депресия при пациента може да има много добър клиничен ефект

- повишаването на серумното ниво на тестостерона при мъже

От клинична гледна точка може да се резюмира, че при много случаи нарушенията на мъжката импотентност при смяна на АЕМ остават без клиничен ефект. Добавянето на тестостерон също често не решава проблемите на импотентните мъже, най-вероятно защото този хормон бързо се метаболизира до естрадиол. Добавянето на инхибитора на ароматазата testolacton, както се препоръчва от Herzog et al. [19,21], може да има успешно терапевтично приложение. Не бива да се пренебрегва и рационалната психотерапия.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bauer, J., Burr, W., Elger, C.E. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Eur J Neurol* 1998, 5, 83-88.
2. Bauer, J., Stoffel-Wagner, B., Fluegel, D. et al. Serum return to normal following temporal lobe epilepsy surgery in men. *Neurology* 2000, 55, 820-824.
3. Bauer, J., Stoffel-Wagner, B., Fluegel, D. et al. The impact of epilepsy surgery on serum hormones and menstrual cycles in female patients. *Seizure* 2000, 9, 389-393.
4. Bauer, J., Jarre, A., Klingmueller, D. et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000, 41, 163-167.
5. Bauer, J., Epilepsy therapy: issues in women and men. *Curr Opin Neurol* 2001, 14, 199-202.
6. Bilo, L., Meo, R., Nappi, C. et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988, 29, 612-619.
7. Clayton, R. N., Ogdan, V., Hodkinson, J. et al., How common are polycystic ovaries in normal women and is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992, 37, 127-134.
8. Conway, G.S., Honour, L.W., Jacobs, H.S. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in female patients. *Clin Endocrinol* 1989, 30, 459-470.
9. Cummings, L.N., Giudice, L., Morell, M.J. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995, 36, 355-359.
10. Dewaillly, D., Definition and significance of polycystic ovaries. *Bailliere's Clin Obstet and Gynaecology* 1997, 1, 349-368.
11. Drislane, F.W., Coleman, A.E., Schomer D.L. et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994, 44, 306-310.
12. Ehrmann, D.A., Relation of functional ovarian hyperandrogenism in non-insulin depended diabetes mellitus. *Bailliere's Clin Obstet and Gynaecology* 1997, 11, 335-347.
13. Fody, E.P., Walker, E.M. Effects of drugs on the male and female reproductive systems. *Ann Clin Lab Sci* 1985, 15, 451-458.
14. Franks, S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333, 852-861.

15. Garey, A.H., Waterwoth, D., Patel, K. et al. Polycystic ovaries and preventure pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism geneCYP17. *Hum Mol Genet* 1994, 3, 1873-1876.
16. Genton, P., Bauer, J., Duncan, S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001, 42, 295-304.
17. Herzog, A.G., Siebel, M.M., Schomer, D. et al. Temporal lobe epilepsy as extrahypothalamic pathogenesis for polycystic ovarian syndrome. *Neurology* 1984, 34, 1389-1393.
18. Herzog, A.G., Siebel, M.M., Schomer, D. et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizure of temporal lobe origin. *Ann. Neurol* 1986, 43, 341-346.
19. Herzog, A.G., Levesque, L.A. Testosterone, free testosterone, non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone, and free androgen index: which testosterone measurement is most relevant to reproductive and sexual function in men with epilepsy. *Arch Neurol* 1992, 49, 133-135.
20. Herzog, A.G. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993, 43, 1907-1910.
21. Herzog, A.G., Klein, P., Jacobs, A.R. Testosterone versus testosterone and testolactone in treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Neurology* 1998, 50, 782-784.
22. Herzog, A.G., Schachter, S.C. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001, 42, 311-315.
23. Isjarvi, J.I.T., Laatikainen, T.J., Knip, M. et al. Polycystic ovaries syndrome and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993, 329, 1383-1388.
24. Isojarvi, J.I.T., Laatikainen, T.J., Knip, M. et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996, 42, 579-584.
25. Isojarvi, J.I.T., Rattya, J., Myllyla, V.V. et al. Valproate, lamotrigine and the insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann. Neurol* 1997, 43, 446-451.
26. Isojarvi, J.I.T., Tauboll, E., Tapanainen, J.S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia* 2001, 42, 305-310.
27. Knochenhauer, E.S., Key, T.J., Kashar-Miller M. et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of Southeastern United States: A Prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 3078-3082.
28. Koivunen, R., Laatikainen, T., Tomas, C. et al. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol scand* 1999, 78, 136-141.
29. Kyei-Mensah, A., Zaidi, J., Campbell, S. Ultrasound diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1996, 10, 249-264.
30. McCaul, K.D., Cladue, B.A., Joppa, M. Winning, losing, mood, and testosterone. *Horm Behav* 1992, 26, 486-504.
31. Murialdo, G., Galimberi, C.A., Margi, F. et al. Menstrual cycle and ovarian alterations in women with epilepsy and antiepileptic drugs. *J Endocrinol Invest* 1997, 20, 516-529.
32. Polson, D.W., Wadsworth, J., Adams J. et al. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988, 16, 870-872.
33. Rattya, J., Turkka, J., Pakarinen, A.J. et al. Reproductive effect of valproate, carbamazepine, and oxcarbamazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001, 56, 31-36.
34. Rosenfield, R.L. Current concepts of polycystic ovary syndrome.. *Bailliere's Clin Obstet and Gynaecology* 1997, 11, 307-333.
35. Stein, I. F., Leventhal, M. L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet Gynecol.* 29, 181-189.
36. Stoffel-Wagner, B., Bauer, J., Fluegel, D. et al. Serum sex-hormones are altered in patients with chronic focal epilepsies treated with anticonvulsant drugs. *Epilepsia* 1998, 39, 1164-1173.
37. Wallace, H., Shorvon, S., Tallis, R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998, 352, 1970-1973.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пламен Божинов, д.м.

УМБАЛ - Плевен, Първа неврологична клиника, ЕЕГ лаб.

Бул. "Георги Кочев" 8 А, Плевен 5800

Тел: 064 427 374, факс: 064 80 10 53,

e-mail: bojinovplamen@dir.bg

Оригинални статии

ПАТОЛОГИЯ НА ЕКСТРАКРАНИАЛНИТЕ АРТЕРИИ НА ГЛАВАТА ПРИ БОЛНИ С ТРАНЗИТОРНИ ИСХЕМИЧНИ АТАКИ: ПРОУЧВАНЕ С ЦВЕТНО ДУПЛЕКС-СКЕНИРАНЕ, КОМПЮТЪРНА ТОМОГРАФИЯ И ЕХОКАРДИОГРАФИЯ

Е. Титянова¹, И. Велчева¹, К. Христова¹, В. Йотов², П. Дамянов¹,
Н. Танева, П. Матеев³

¹Катедра по неврология, Специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Свети Наум"
ЕАД-София

²Неврологично отделение, МБАЛ - Велики Преслав

³Институт по математика и стохастика, БАН-София

SUMMARY

PATHOLOGY OF EXTRACRANIAL ARTERIES OF THE
HEAD IN PATIENTS WITH TRANSIENT ISCHEMIC
ATTACKS: COLOR DUPLEX SONOGRAPHY,
COMPUTER TOMOGRAPHY
AND ECHOCARDIOGRAPHY INVESTIGATION
*E. Titianova, I. Velcheva, K. Christova, V. Yotov,
P. Damianov, N. Taneva, P. Mateev*

In order to assess the relationship between carotid pathology, brain morphology and cardiac function 100 patients (62 women and 38 men, mean age 62.5 ± 11.8 years) with transient ischemic attacks (TIAs) and 11 controls were investigated using color duplex sonography of the major arteries of the head, transthoracic echocardiography and conventional computer tomography (CT) of the brain. Thirty of the patients had survived clinical symptoms from the middle cerebral artery territories and 70 had symptoms from the vertebrobasilar system. Correlation was made between the sonographic variables (lumen diameter, mean blood flow velocity, morphology, location and severity of the plaques), CT findings and echocardiographic parameters (left ventricular internal dimension in diastole and in systole, ejection fraction (EF), ventricular wall thickness, stroke volume (SV) and cardiac output (CO)). Common carotid arteries were normal in 86% of the patients and internal carotid arteries in 58% of them. Among the cases with plaques mild carotid stenosis predominated, while severe internal carotid obstructions were found only in 7 patients. CT detected different pathological brain changes in 50% of the patients with a predominance of lacunar infarctions. Echocardiography, performed in 28 of the patients with TIAs, revealed non-symmetric left ventricular hypertrophy and a decrease in its contractility. Mean blood flow velocity of the common carotid arteries correlated positively with EF, SV and CO indicating that in TIAs a significant relationship between cardiac and carotid blood flow exists. Conclusion was drawn that patients with TIAs had multifactorial etiology, low percentage of severe carotid pathology and often silent lacunar or other types of cerebral lesions. The parallel investigation using carotid duplex sonography and echocardiography is recommended for estimation of hemodynamic changes in TIAs.

Key Words: carotid disease, duplex sonography, echocardiography, CT, transient ischemic attacks

РЕЗЮМЕ

С цел да се проучи взаимоотношението между каротидната патология, мозъчната морфология и сърдечната функция са изследвани 100 болни (62 жени и 38 мъже, средна възраст 62.5 г.) с транзиторни исхемични атаки (ТИА) и 11 здрави лица посредством цветно дуплекс ске-

ниране на магистралните артерии на главата, трансторакална ехокардиографията (ЕхоКг) и конвенционална компютърната томография (КТ) на главния мозък. Тридесет от болните са с клинична симптоматика от каротидната система и 70 със симптоматика от вертебробазиларната система. Корелирани са сонографските показатели (диаметър на лумена на артерията, скорост на кръвния ток, морфология, локализация и тежест на плаките), находката от КТ и данните от ЕхоКг изследване (теледиастолния е телесистолния размер на лява камера, фракция на изтласкване (ФИ), размери на аортата и стените на сърдечните кухини, ударен обем (УО) и сърдечен минутен обем (СО)). Нормална сонографна находка се установява при 86% от общите сънни артерии и 58% от вътрешните сънни артерии (ВСА). Сред слушателите с патология преобладават нискостепенните стенози, а хемодинамично значими стенози на ВСА се откриват само при 7 болни. При половината от болните с КТ се установяват различни промени в мозъчния паренхим с преобладаване на лакунарните инфаркти. ЕхоКг изследване, проведено при 28 от болните с ТИА, показва несиметрична хипертрофия и намален контрактилитет на лявата камера. Установява се значима положителна корелация между скоростта на кръвния ток на обща сънна артерия, ФИ, СО и УО, отразяваща връзката между сърдечната хемодинамика и каротидния кръвоток при ТИА. Проучването показва нисък процент на хемодинамично значимите каротидни стенози и често наличие на асимптомни лакунарни или друг тип мозъчни лезии, което потвърждава, че възникването на ТИА се дължи на различни етиологични и патогенетични механизми. За оценка на хемодинамичните промени при ТИА се препоръчва паралелно прилагане на дуплекс-скениране на магистралните артерии на главата и ЕхоКг

Ключови думи: дуплекс-скениране, ехокардиография, каротидна патология, компютърна томография, транзиторни исхемични атаки.

Транзиторните исхемични атаки (ТИА) по данни на Фрамингамското проучване са 15% от всички мозъчно-съдови инциденти. В около 40% те се усложняват с мозъчен инфаркт, като рискът сред не лекуваните болни е най-висок през първата година от заболяването (20).

Възникването на ТИА се дължи на различни етиологични и патогенетични механизми. Сред тях водеща роля има съчетанието на артериална хипертония с атеросклероза. Значението на каротидната съдова патология не е еднозначно при отделните болни, макар да се приема за рисков фактор за възникване на мозъчен инфаркт и коронарна болест на сърцето (13). Процентът на откритата съдова патология при болните с ТИА е

различен и зависи от вида на използваната ултразвукова техника - с конвенционални доплерови методи тя достига 68%-86%, при използване на В-скениране в реално време или дуплекс-скениране - варира между 43% и 77%, а с ангиографски методи - е между 70%-88% (3).

Втори по значимост рисков фактор за мозъчна исхемия са сърдечните заболявания - те предизвикват ТИА посредством кардиоемболични и/или хемодинамични механизми. Прилагането на трансторакална ехокардиография (ЕхоКг) при болни с мозъчносъдова болест се използва главно за определяне на кардиогенните източници на емболи и вида на сърдечното заболяване (6, 19). Взаимноотношението между сърдечната функция, каротидния кръвен ток, оценяван с дуплекс скениране, и промените в мозъчния паренхим при болни с ТИА обаче е недобре проучено.

Наред с посочените рискови фактори за мозъчносъдова болест, хиперлипидемията и промените в системния хематокрит (ХТ) са също важен показател в патогенезата на ТИА. В поредица от наши изследвания е показан техният ефект върху сонографните показатели на магистралните и базалните мозъчни артерии при здрави лица и болни с мозъчна исхемия (1, 2, 18). Макар че изследването на общия холестерол, триглицеридите и ХТ е обичайно при ТИА, тяхното значение за патогенезата на болестта е дискутабилно. Приема се, че само значително повишените стойности са свързани с риск от мозъчен инсулт (7). При болните с ТИА се наблюдават и парадоксални (положителни) корелации между ХТ и мозъчния кръвен ток (1).

Цел на проучването е посредством цветно дуплекс-скениране да се оцени степента на атеросклероза на магистралните артерии на главата при болни с ТИА и да се потвърди корелация между сонографните данни, промените в мозъчния паренхим, оценяван с конвенционална компютърна томография (КТ), системния хематокрит (ХТ), някои липидни показатели (общ холестерол и триглицериди) и сърдечната морфология и функция, изследвани с рутинна трансторакална ЕхоКг.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

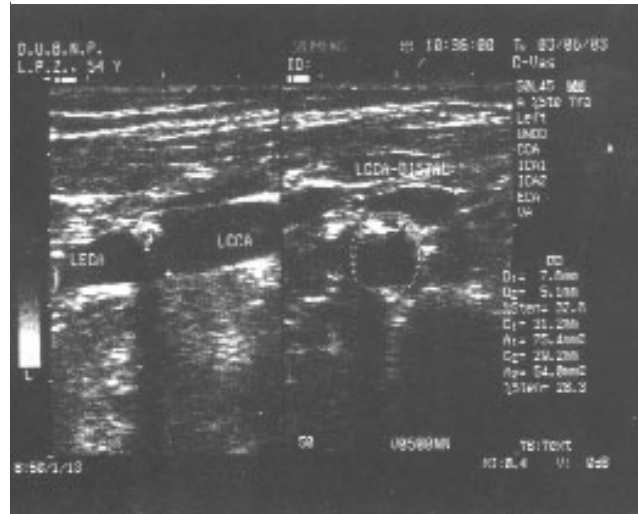
Проучването е проведено при 100 болни с ОИА - 30 с клинична симптоматика от каротисната система (11 в басейна на лява средна мозъчна артерия е 19 в басейна на дясна средна мозъчна артерия) и 70 със симптоматика от вертебробазиларната система. Болните са изследвани соматично и неврологично и посредством стандартни лабораторни тестове на кръв и урина. При всички са регистрирани систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане по маншетния способ и пулсовата честота по данни на електрокардиограмата. Средното артериално налягане (СрАН) е изчислявано по формулата на Wiggers. Измервани са ръстът (m) и телесното тегло (kg) и е изчисляван индекс на телесна маса - body mass index (BMI) (kg/m²). В деня на изследването при 71 болни е вземана венозна кръв за определяне на общия холестерол (mmol/l), триглицеридите (mmol/l) и системния ХТ (g/l), а при 80 от тях е проведена и конвенционална КТ на главния мозък. Клиничната характеристика на изследвания контингент с ТИА показва значими различия по пол - в сравнение с мъжете жените са по-ниски и имат по-висок BMI. Резултатите са сравнени с данните от изследването на 11 здрави лица (7 жени и 3 мъже на възраст) без рискови фактори за мозъчносъдова болест (таблица 1).

Магистралните артерии на главата са оценявани с

цветно дуплекс-скениране при използване на 5 MHz сонда с апарата VersaPlus на фирмата Siemens. Посредством В-скениране в реално време при всички болни е измерван диаметъра на общата сънна (ОСА), вътрешната сънна (ВСА) и вертебралните (ВА) артерии в лонгитудинален размер като разстояние между интимата на съдовата стена. С доплерова сонография са определяни систолната (СС), средната (СрС) и диастолната (ДС) скорост на кръвния ток при разположение на пробния обем в центъра на съда и при ъгъл на инсонирание от 45%. За ОСА измерванията са проведени на 1 cm проксимално от бифуркацията, а за ВСА - непосредствено след bulbus caroticus.

При наличие на стенози за определяне на тяхната степен е прилаган морфологичният метод в надлъжен и напречен срез на изследвания съд (14), като за целите на проучването са използвани резултатите от измерване на арталната стеноза (фиг. 1). Стенозите са категоризирани

Фиг.1. Дуплекс-скениране на лява каротидна бифуркация в надлъжен (вляво) и напречен (вдясно) срез. Вляво - изолирана нискостепенна хетерогенна плака в областта на дисталния сегмент на лява обща сънна артерия (LCCA) с пропация към устието на лява външна сънна артерия (LECA) - линейна стеноза на лумена на ОСА - 31.2 %, ареална стеноза на същия сегмент- 28.3%.



като: нестенозиращи плаки (1-24%), нискостепенни стенози (25-49%), средностепенни стенози (50-69%), високостепенни стенози (70-99%) и тромбози. Морфологията на плаките е оценявана по тяхната ехогенност като изоехогенни, хиперехогенни, хетерогенни, калцирани, разязвени и висящи на краче. Отчитани са патологичните извивки на сънните артерии, наличието на бримки и хипоплазия.

При контролите и 28 болни с ТИА е проведена стандартна трансторакална АхоКг с измерване в mm на размерите на аортата, лявото предсърдие (ЛП), междукамерната преграда (МКП), задната стена на лява камера (ЗСАК), теледиастолния размер (ОДР) на лява камера (ЛК) и телесистолния размер (ОСР) на ЛК. Изчислявани са: фракция на изтласкване (ФЕ) в %, ударен обем (ОО) на ЛК в cm³ и сърдечен минутен обем (СО) в l/min. Клапаната недостатъчност е оценявана с дуплекс-скениране чрез определяне на степента на регургитация на митралната (IP), аортната (AP) и трикуспидалната (OP) клапи, класифицирана като лека, средна и тежка.

Резултатите от изследването са обработени с пакет от статистически програми Statistica. Прилагани са непараметричен, вариационен и корелационен анализ.

РЕЗУЛТАТИ

Здравите лица имат нормални показатели на артериалното налягане, нормална сонографна находка на сънните и вертебралните артерии, нормално ЕхоКг и КТ изследване.

При болните с ТИА преобладава съчетанието на артериална хипертония и атеросклероза - открива се при 47 болни като при 23 от тях е налице и исхемична болест на сърцето. Изолирана артериална хипертония се установява при 26 болни, съчетание на артериална хипертония и захарен диабет - при 14 болни, изолирана атеросклероза - при 4 болни, сърдечен порок при 3 болни и шийна спондилоза - при 6 болни.

В сравнение с контролната група болните с ТИА имат значимо по-високи стойности на холестерола и триглицеридите, докато стойностите на ХТ не се различават съществено между двете групи. Спрямо жените с ТИА серумните триглицериди при мъжете са значимо по-високи (таблица 2).

Честотата на каротидната съдова патология при болните с ТИА, открита с дуплекс-скениране на магистралните артерии на главата, е представена на таблица 3. Преобладават нискостепенните стенози в областта на каротидната бифуркация, причинени предимно от хетерогенни атеросклеротични плаки (с разязвяване при 5 от болните). Промените са по-често двустранни като за ОСА доминират стабилните (гладки) плаки. Хемодинамично значими стенози или тромбози на ВСА се откриват при 7 болни (7%) - 2 в лява ВСА и 5 в дясна ВСА. При 4 от тях симптоматиката е от вертебробазиларната система и само при 3-ма болни тя съответства на страната на стенозата и се съчетава с КТ промени в същия басейн. Патологичните извивки на ВСА са по-чести в ляво. Хипоплазия на ВСА се установява само при 1 болен. Значима патология (средностепенна стеноза или хипоплазия) на ВА се установява при 3 болни с ТИА във вертебробазиларната система.

Средните стойности и стандартните отклонения на сонографните показатели на магистралните артерии на главата са представени на таблица 4. Спрямо здравите лица болните с ТИА имат значимо по-широк лумен на сънните артерии и по-голям индекс между диаметрите на ОСА и ВСА, което е по-изразено при мъжете с ТИА. Кръвотокомът във ВСА е ускорен като значими асиметрии в скоростните показатели на ВСА се наблюдават в случаите със съдова патология, което обуславя големите стандартни отклонения в средните стойности на СС, СрС и ДС на кръвния ток на ВСА.

Всички болни, изследвани с ЕхоКг, имат артериална хипертония, 2-ма са преживели миокарден инфаркт, а 5-ма са с ритъмни и проводни нарушения. При 15 болни се установява умерена, а при 9 болни - тежка левокамерна хипертрофия. При 2 жени е налице изразена дилатация на ЛП. Митрална регургитация се открива при 19 болни (12 с лека и 4 със средна МР), при 4 болни е налице средна степен на ТР и при 3-ма болни - на АР. При сравняване на показателите на ЕхоКг между двата пола се установява, че мъжете с ТИА имат значимо по-големи размери на аортата и по-малка ФИ. Спрямо контролите при болните с ТИА се наблюдава асиметрична атрофия на АК, задебеляване на ЗСЛК, ЛП и МКП, увеличен ТСР и значимо намалени ФИ и СО (таблица 5).

КТ на главния мозък, проведена при 80 болни с ТИА,

разкрива в 50% от случаите промени в мозъчния паренхим, сред които преобладават лакунарните инфаркти и корово-атрофичните мозъчни изменения. При 1 болен с ТИА в лява каротидна система се обективира ограничен по размер малкомозъчен хематом (таблица 6).

Корелационният анализ показва наличие на значими зависимости между изследваните показатели. При здравите лица с възрастта се увеличава съдовия диаметър на ОСА ($r=+0.60$, $p<0.05$) и стойностите на САН ($r=+0.66$, $p<0.05$) без да се повлияват съществено показателите на ЕхоКг. При болните с ТИА стареенето увеличава съдовия диаметър на ОСА ($r=+0.31$, $p<0.001$ (Λ), $r=+0.38$, $p<0.001$ (Д)), забавя кръвния ток на сънните и ВА артерии двустранно, което е най-изразено за ДС и лява ОСА и ВСА (корелационните коефициенти варират от $r=-0.25$ ($p<0.05$) до $r=-0.50$ ($p<0.001$)) и се увеличава отношението между диаметрите на ОСА и ВСА ($r=+0.26$, $p=0.008$ (Λ,Д)). Промените се съпровождат от задебеляване на ЗСЛК ($r=+0.48$, $p=0.009$), увеличаване на МР ($r=+0.75$, $p<0.001$) и намаляване на ФИ ($r=-0.56$, $p=0.002$).

В групата с ТИА не се установяват значими корелации между сонографските показатели, ХТ и триглицеридите, честотата на съдовата патология и съдовия басейн на ТИА. Увеличаването на холестерола корелира положително с размерите на ЛП ($r=+0.50$, $p=0.03$) и дебелината на ЗСЛК ($r=+0.48$, $p=0.04$) и отрицателно - с ФИ ($r=-0.57$, $p=0.01$), УО ($r=-0.58$, $p=0.01$) и СО ($r=-0.61$, $p=0.006$). Отрицателна корелация се открива и между СрАН и ФИ ($r=-0.40$, $p=0.04$). Сnižението на ДС на кръвния ток на ОСА корелира с появата на промени в КТ на главния мозък ($r=-0.26$, $p=0.02$ (Λ), $r=0.23$, $p=0.04$ (Д)), които са по-чести в случаите с хетерогенни плаки на ВСА ($r=+0.31$, $p=0.006$).

Значими корелации се откриват и между сонографските и ЕхоКг показатели. При здравите лица диаметърът на ОСА корелира положително с дебелината на МКП ($r=+0.64$, $p<0.05$ (Λ), $r=+0.81$, $p<0.01$ (Д)) и ЗСЛК ($r=+0.68$, $p<0.05$ (Λ), $r=+0.86$, $p<0.001$ (Д)). Не се установяват значими зависимости между сонографските показатели, ФИ, УО и СО на сърцето. При болните с ТИА увеличаването на диаметъра на ОСА се асоциира със снижаване на ФИ ($r=-0.60$, $p<0.001$ (Λ), $r=-0.41$, $p<0.05$ (Д)) и повишаване на ТДР ($r=+0.46$, $p<0.01$ (Λ), $r=+0.53$, $p<0.01$ (Д)) и ТСР ($r=+0.38$, $p<0.05$ (Λ), $r=+0.48$, $p<0.01$ (Д)) на АК. СрС на кръвния ток на ОСА корелира положително с ФИ ($r=+0.41$, $p<0.05$ (Λ), $r=+0.51$, $p<0.01$ (Д)), УО ($r=+0.41$, $p<0.05$ (Λ)) и СО ($r=+0.44$, $p<0.01$ (Λ), $r=+0.39$, $p<0.05$ (Д)) и отрицателно със степента на МР ($r=-0.44$, $p<0.01$ (Λ,Д)). Увеличаването на честотата на атеросклеротичните плаки корелира с тежестта на МР ($r=+0.41$, $p<0.05$ (Λ,Д)) и АР ($r=+0.65$, $p<0.001$ (Λ)).

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване потвърждава, че ролята на каротидната патология в патогенезата на ТИА не е едностранна. При изследваните болни с ТИА преобладават нестенозиращите плаки и нискостепенните стенози на сънните артерии, локализирани в областта на каротидната бифуркация. Те обхващат устието на ВСА, често са двустранни, хетерогенни и нестабилни. Процентът на хемодинамично значимите стенози на ВСА (7%), открити с дуплекс-скениране, е сходен с този на Y. Rappoport и съвм. (12), но е по-нисък в сравнение с предишни наши изследвания (2). В тези случаи се предполага хиповолемичната генеза на възникване на мозъчния инфаркт в басейна на стенозиращия съд, макар че симптоматиката не винаги кореспондира със страната на сте-

нозата. Емболичен механизъм на ТИА се приема при установяване на хетерогенни и/или улцерирани плаки на ВСА, което се подкрепя от наличието на значима корелация между ехогеността на плаките и промените в КТ. Независимо, че преобладават случаите с ТИА във вертебробазиларната система, честотата на откритата с дуплекс-скениране вертебрална съдова патология е едва 3%. Установено е, че редукцията на артериалния лумен на ВА до 1/3 и екстракраниалните стенози на артерията нямат съществено клинично значение - преходните исхемични инциденти зачестяват при тежки стенози на базиларната артерия и интракраниалния сегмент на ВА (9).

Ролята на артериалната хипертония в патогенезата на ТИА е добре известна. Тя предизвиква морфологични промени в мозъчните артериоли, функционални нарушения на мозъчното кръвообращение, засилване на атерогенезата, зачестяване на каротисните лезии и повишаване на авторегулаторния праг на мозъчното кръвообращение (16). Нашето изследване разкрива, че при болните с ТИА повишаването на СРАН може значимо да намали ФИ, което е обективна предпоставка за възникването на кардио-церебрален синдром.

Установяването на значими корелации между сонографните и ЕхоКг показатели при болните с ТИА потвърждава, че сърдечните заболявания могат да предизвикат преходна мозъчна исхемия посредством хемодинамични механизми, които в много случаи действат синергично с ембологенни фактори (15). Налице е пряка зависимост между сърдечната функция и каротидния кръвен ток, между склеротичните поражения на съдовата стена, МР и АР. В отличие от здравите лица при болните с ТИА се открива несиметрична хипертрофия на ЛК и различна степен на сърдечна декомпенсация, които по данни на Фрамингамското проучване повишават четирикратно рискът от мозъчен инсулт (21).

С възрастта и при двете групи се наблюдава увеличаване на лумена на ОСА, което се свързва с намаляване на еластичността и контрактилитета на съдовата стена (10,11). В отличие от контролите, при болните с ТИА дилатацията на съдовата стена на ОСА се съпровожда от забавяне на кръвотока в сънните и вертебралните и

намаляване на ФИ на ЛК. Това се асоциира с нарастване на съотношението между диаметрите на ОСА и ВСА, което при здравите лица остава относително постоянно.

Проучването не открива значима зависимост между стойностите на системния ХТ, триглицеридите, сонографните и ЕхоКг показатели. Установява се позитивна връзка между серумния холестерол, размерите на ЛП и дебелината на ЗСАК и негативна - с ФИ, УО и СО. Значението на тези корелации за патогенезата на възникване на ТИА е трудно да се интерпретира, поради сравнително малкия брой на изследвани болни с ЕхоКг и липсата на данни за ниско- и високоплътните липопротеини.

Проучването потвърждава, че при ТИА промените в мозъчния паренхим, оценяван с КТ, са сравнително честни. Те се наблюдават при половината от изследваните болни, сред които преобладават съдовите изменения (65%). В останалите случаи се откриват групи промени - корова атрофия, хидроцефалия, калцификати в базалните ганглии и фалкса. Честотата на промените в КТ се асоциира със забавянето на ДС на кръвния ток на ОСА (индиректен белег за повишено интракраниално съдово съпротивление) и ехогеността на атеросклеротичните плаки на ВСА. Съвременни изследвания показват, че хетерогеността на плаките корелира със степенята на стеноза, тежестта на клиничната симптоматика (4) и с КТ-то описание на мозъчния инфаркт (17). Значимите стенози на сънните артерии обаче могат да бъдат и коинцидентни при болни с лакунарни инфаркти (5,8).

Очевидно при ТИА съществува сложно взаимодействие между патологичните и физиологичните фактори, повлияващи мозъчната и сърдечната хемодинамика и количествените и качествените показатели на невросонограмите. Паралелното им въздействие върху съдовата система обуславя насладване на отделните ефекти и маскиране на съществуващи физиологични зависимости. Доплеровите криви отразяват сумарния ефект на тези въздействия, като отклоненията в тях се определят от паралелното влияние на болестния съдов процес, възрастовите изменения на съдовата стена, промените в хемореологичните свойства на кръвта и състоянието

Таблица 1. Клинична характеристика на изследвания контингент

Пол	брой	Възрастов диапазон	средна възраст год.	ръст cm	Тегло kg	BMI kg/m ²	САН mm Hg	ДАН mm Hg	СРАН mm Hg
Болни с ТИА	100	27-86	62.5±11.6	1.70±10	73.9±16.0	25.9±5.4	141±16	89±10	106±11
Жени	68	27-82	63.0±11.2	1.66±7**	74.0±16.3	26.7±6.0*	140±14	88±10	105±10
Мъже	32	35-88	61.2±13.1	1.74±8	73.6±13.1	24.3±5.4	142±17	91±11	108±12
Контроли	11	33-86	50.5±9.8**	1.68±0.1	70.1±10.8	24.6±3.6	132±21	78±9***	96±11**

* p < 0.05, *** p < 0.001 - значима разлика между двете пола

** p < 0.01, *** p < 0.001 - значима разлика между контролите и общата група болни с ТИА

Таблица 2. Средни стойности и стандартни отклонения на ХТ и липидните показатели при болните с ТИА и контролната група

Компонент	Брой n	Холестерол (mmol/l)	Триглицериди (mmol/l)	Хематокрит (g/l)
Болни с ТИА	71	5.3±1.3	1.4±0.8	39.6±3.9
Жени	49	5.4±1.2	1.5±0.9	39.5±4.0
Мъже	22	5.0±1.4	1.2±0.4	39.5±3.8
Контроли	11	4.4±1.2+	1.1±0.1++	39.1±2.3

* $p < 0.05$ - значима разлика между двата пола

+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ - значима разлика между контролите и общата група болни с ТИА

Таблица 3. Честота (%) на каротидната съдова патология при болните с ТИА (n=100)

Артерия	ЛОСА	ДОСА	ЛВСА	ДВСА
норма	88%	85%	57%	58%
Патология	14%	15%	43%	42%
• Нестенозиращи плаки	7%	8%	12%	27%
• Нискостепенни стенози	3%	4%	14%	8%
• Стенози 50-69%			1%	2%
• Стенози 70-89%				2%
• Тромбози			1%	1%
• Извивка			12%	3%
• Бръчка				1%
• Хипоплазия				1%
• Повишено съдово съпротивление	3%	4%	3%	5%
• Зарабелена съдова стена	1%	1%		2%

Таблица 4. Сонографни показатели ($\bar{x} \pm SD$) на магнитралните артерии на главата при болните с ТИА и контролната група

Артерия	Контингент	Брой	Диаметър (mm)	СС (cm/s)	СрС (cm/s)	ДС (cm/s)
ПОСА	Контроли	11	5.96 \pm 0.80+++	48 \pm 20	25 \pm 9	16 \pm 6
	Болни с ТИА	100	6.62 \pm 0.63	52 \pm 17	28 \pm 10	18 \pm 8
	Жени	68	6.41 \pm 0.73***	54 \pm 18	31 \pm 10*	17 \pm 8
	мъже	32	7.06 \pm 0.85	48 \pm 19	26 \pm 10	14 \pm 8
ДОСА	Контроли	11	6.03 \pm 1.03+	47 \pm 20	27 \pm 10	16 \pm 8
	Болни с ТИА	100	6.67 \pm 0.88	51 \pm 16	29 \pm 8	16 \pm 8
	Жени	68	6.46 \pm 0.71**	52 \pm 14	31 \pm 8*	17 \pm 8
	мъже	32	7.07 \pm 1.07	48 \pm 17	26 \pm 8	14 \pm 6
ЛВСА	Контроли	11	5.25 \pm 0.99	57 \pm 12+++	38 \pm 7+++	24 \pm 5+
	Болни с ТИА	99	4.79 \pm 0.57	74 \pm 26	46 \pm 17	29 \pm 11
	Жени	68	4.75 \pm 0.54	78 \pm 28***	49 \pm 18***	31 \pm 12***
	мъже	31	4.88 \pm 0.64	62 \pm 18	39 \pm 19	24 \pm 9
ДВСА	Контроли	11	5.14 \pm 0.89	56 \pm 19++	37 \pm 12+	26 \pm 9
	Болни с ТИА	99	4.69 \pm 0.59	74 \pm 32	47 \pm 31	29 \pm 20
	Жени	68	4.62 \pm 0.68*	80 \pm 39*	51 \pm 36***	33 \pm 23***
	мъже	31	4.84 \pm 0.38	62 \pm 29	37 \pm 16	22 \pm 9
ЛВА	Контроли	11	3.45 \pm 0.36	28 \pm 14	18 \pm 8	12 \pm 6
	Болни с ТИА	100	3.48 \pm 0.42	35 \pm 11	23 \pm 9	13 \pm 8
	Жени	68	3.41 \pm 0.40*	37 \pm 11	24 \pm 8	14 \pm 6
	мъже	32	3.62 \pm 0.43	32 \pm 10	20 \pm 8	12 \pm 4
ДВА	Контроли	11	3.33 \pm 0.38	28 \pm 10	18 \pm 7	10 \pm 4
	Болни с ТИА	100	3.43 \pm 0.43	34 \pm 12	21 \pm 8	13 \pm 5
	Жени	68	3.40 \pm 0.40	36 \pm 11	22 \pm 7	14 \pm 5
	мъже	32	3.51 \pm 0.48	33 \pm 14	20 \pm 9	12 \pm 6
Индекс ПОСА/ЛВСА	Контроли	11	1.18 \pm 0.14+++			
	Болни с ТИА	99	1.41 \pm 0.21			
	Жени	68	1.38 \pm 0.19			
	Мъже	32	1.47 \pm 0.23			
Индекс ДОСА/ДВСА	Контроли	11	1.18 \pm 0.11+++			
	Болни с ТИА	99	1.41 \pm 0.21			
	Жени	68	1.38 \pm 0.19			
	Мъже	32	1.47 \pm 0.23			

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ - значима разлика между двата пола

+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$ - значима разлика между контролите и общата група болни с ТИА

Таблица 5. Ехокардиографски показатели при болните с ТИА и контролната група

Показател	Болни с ТИА			Контролна група n=11
	Жени n=16	Мъже n=12	Общо n=28	
Аорта (mm)	28.9±2.2	33.3±4.9 ^{***}	30.8±4.5	31.1±4.1
ЛП (mm)	37.9±4.9	42.0±2.2	39.8±4.4	35.6±4.8+
МКП (mm)	9.3±1.5	10.7±1.9	9.9±1.9	7.6±1.6+++
ТДР (mm)	46.8±6.4	48.4±4.4	47.6±5.8	45.8±2.9
ТСР (mm)	30.6±4.7	30.7±4.8	30.6±4.8	26.9±2.9++
ЗСЛК (mm)	10.6±2.2	11.5±1.6	11.0±2.0	7.73±1.6+++
ФИ (%)	63.2±8.2	57.6±7.3 ^{***}	60.8±8.2	71.3±5.24+++
УО (cm ³)	70.2±16.1	61.6±13.9	66.5±16.9	75.7±13.2
СО (l/min)	4.9±1.3	4.8±1.4	4.8±1.3	5.8±1.3+

^{***} $p < 0.001$ - значими стойности между двата пола

+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$ - значими различия между контролните и общата група болни с ТИА

Таблица 6. КТ находка при изследваните болните с ТИА (n=80)

КТ находка	Болни с ТИА	
	брой	%
Норма	40	50%
Териториални инфаркти	3	3.8%
Лакунарни инфаркти	17	21.2%
Мултиинфарктна енцефалопатия	3	3.8%
Лейкоероза	2	2.5%
Корова атрофия	9	11.3%
Вътрешна хидроцефалия	1	1.2%
Калцификати в базалните ганглии	1	1.2%
Калцификат във фалкса	3	3.8%
Малкомозъчен хемитом	1	1.2%

на общата хемодинамика.

В заключение, проучването показва, че ТИА имат различна етиология и патогенеза. Съчетаното изследване на магистралните артерии на главата, сърдечната функция и промените в мозъчния паренхим допринася за изясняване на механизма на възникване на ТИА и разкрива възможност за индивидуализиране на терапевтичния подход в зависимост от предилекцията на болестния съдов процес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велчева И., Янчева С., Тетянова Е. Влияние на хемореологичните показатели и средното артериално налягане върху мозъчния кръвен ток при болни с транзиторни исхемични атаки и едностранни мозъчни инфаркти. Българска неврология, 2, 2002, 2, 49-53.
2. Тетянова Е. Диагностична стойност на невросонографията при исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. Канг. Дис., С., 1990.
3. Тетянова Е. Доплерова сонография - диагностична стойност и клинично приложение в неврологията. КОТИ ЕООД, С., 2002.
4. AbuRahma AF, Wulu JT, Crotty V. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. Stroke, 33, 2002, 1772-1775.
5. Brown RD, Evens BA, Wiebers DO, et al. Transient ischemic attack and minor ischemic stroke: an algorithm for evaluation and treatment. Mayo Clin Proc 69, 1994; 1027-1039.
6. Hornig CR, Haberboch W, Lammers C, Waldecker B, Dorndorf W. Specific cardiologic evaluation after focal cerebral ischemia. Acta Neurol Scand, 93, 1996, 297-302.
7. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. BMJ, 309, 1994, 11-15.
8. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Severe ipsilateral carotid stenosis and middle cerebral artery disease in lacunar ischemic stroke: innocent bystanders? J Neurol 249, 2002, 266-271.
9. Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ, Leatherman JR, Williams GW. Transient ischemic attack stroke survival rate. Stroke, 17, 1986, 5, 938-942.
10. Muller HR, Radue EW, Buser M. Cranial blood flow measurement by means of Doppler ultrasound. In: Ultrasonic diagnosis of cerebrovascular disease, ed. M.

Spencer. Martinus Nijhoff, The Hague, Boston, London, 1985.

11. Peterson RE, Livingston KE, Escobar A. Development and distribution of gross atherosclerotic lesions at cerebral bifurcation. Neurology, 10, 1960, 955-959.
12. Rapoport Y, Simonsen L, Christiansen H, Boysen G. Prevalence of significant carotid artery stenosis in patients with transient ischemic attack. Med Sci Monit, 8, 2002, CR317-320.
13. Rothwell PM. Carotid arterial disease and cardiac ischemia. Europ J Neurol, 2001, 8, (suppl. 2), 3 (abstract).
14. Rothwell PM, Warlow CP. Making sense of the measurement of carotid stenosis. Cerebrovasc Dis 6, 1996, 54-58.
15. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelik PB, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. AHA Conference Proceedings. Risk factors. Stroke, 28, 1997, 1507-1517.
16. Sutton-Tyrrell K, Alcorn H, Wolfson S, Kesley Sh, Kuller L. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. Stroke, 24, 1993, 355-361.
17. Tegos TJ, Sabetaj MM, Nikolajdes AN, Elatrozy TS, Dhanjil S, Stevens JM. Patterns of brain computer tomography infarction and carotid plaque echogenicity. J Vasc Surg, 33, 2001, 334-339.
18. Titianova E, Velcheva I, Mateev P. Effects of aging and hematocrit on cerebral blood flow velocity in patients with unilateral cerebral infarctions: a Doppler ultrasound evaluation. Angiology, 44, 1993, 100-106.
19. Voyce SJ, Aurigemma CP, Dahlberg S, Orsinelli D, Pape LA, Sweeney A, Cardullo P, Recht L. A comparison of two-dimensional echocardiography vs carotid duplex scanning in older patients with cerebral ischemia. Arch Intern Med 152, 1992, 2089-2093.
20. Wolf PA. An overview of the epidemiology of stroke. Stroke 21, 1990, 4-6.
21. Wolf P, Kannel W, Cupples L, D'Agostino R. Risk factor interaction in cardiovascular and cerebrovascular disease. In: The Heart and Stroke, ed. A. Furlan. London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokio. Springer-Verlag, 1987, 331-355.

Адрес за кореспонденция:

г. ас. г-р Е. Тетянова, д.м.
УСБААНП "Свети Наум"
ул. "Никола Русев" 1
1113 София, тел.: 870-93-90
e-mail: mexbulg@ttm.bg

Оригинални статии

ВЪЗМОЖНОСТИ НА ДЕРМАТОМНИТЕ СОМАТОСЕНЗОРНИ ЕВОКИРАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ЗА ЛОКАЛИЗИРАНЕ И МОНИТОРИРАНЕ НА СЕГМЕНТНАТА ГРЪБНАЧНОМОЗЪЧНА И РАДИКУЛЕРНА ДИСФУНКЦИЯ

г-р К. Костов, г-р Ив. Иванова, доц. Ив. Петров - г.м., г-р Р. Икономов, г-р Кр. Цаловски
Клиника по неврология, Медицински институт - МВР, София

SUMMARY

DERMATOME SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS: ABILITY TO LOCALIZE AND MONITOR THE SEGMENT SPINAL AND RADICULAR DYSFUNCTION

Kostov, K., I. Ivanova, I. Petrov, P. Ikononov, K. Tsalovski
Summary

The somatosensory evoked potentials (SSEP) are widely applied in order to verify disturbances of conduct through the somatosensory paths of central nervous system. The conventional SSEP from a mixed nerve are able to establish such disorders but fail to localize them. If however the SSEP are generated in the course of consecutive dermatome stimulation, the analysis of normal and abnormal potentials in rostral and caudal direction offers a possibility to establish both the segment localization of the spinal damage or the isolated radicular dysfunction. If the potentials lack or their latency is protracted up to a level, but are normal above that level, a segment damage beneath the first level with a normal response is assumed. An abnormal potential from a given dermatome with normal potentials from the dermatomes in rostral and caudal direction make a radicular damage at the correspon-

dent level very likely.

Five patients with spinal and radicular disorders at thoracic and thoracic-lumbar level are presented. Two of them had compressive myelopathy, one had spinal injury, one had neurinoma of radix L2 and the last one had isolated thoracic radiculopathy caused by lung cancer. The clinical manifestations were sensory disorders of various degree with or without lower paraparesis. Using SSEP, the level of the segment or radicular damage was adequately established in all patients.

Key words: somatosensory evoked potentials, dermatome, spinal damage, sensory disorders.

РЕЗЮМЕ

Соматосензорните евокирани потенциали (ССЕП) намират широко приложение за верифициране на нарушенията в провеждането по соматосензорните пътища на ЦНС. Конвенционалните ССЕП от смесен нерв могат да установят тези нарушения, но не и тяхната локализация. Регистрирането на ССЕП обаче, получени при последователно дерматомно стимулиране дава възможност чрез анализиране на нормалните и абнормни потенциали в роstralна и каудална посока да бъде установена

сегментната локализация на гръбначномозъчната увреда, или изолирана радикуларна дисфункция. Липсващи или с удължена латенция евокирани потенциали до определено ниво и нормални потенциали над това ниво предполагат сегментна увреда под първото ниво с нормален отговор. Абнормен потенциал от даден дерматом с нормални потенциали от дерматомите в рострална и каудална посока предполагат коренчева увреда на съответното ниво. Представени са резултатите при 5 болни с гръбначномозъчна и радикуларна патология на торакално и тораколумбално ниво (двама с компресивна миелопатия, един с гръбначномозъчна травма, един с невринол на L2 коренче и един с изолирана торакална радикулопатия на базата на белодробен карцином) клинично проявени с различни по степен сетивни нарушения с или без долна парапареза. При всички болни чрез ССЕП адекватно е установено нивото на сегментна или коренчева увреда.

Ключови думи: дерматомни соматосензорни евокирани потенциали, сегментна гръбначномозъчна дисфункция, радикуларна дисфункция

УВОД

Соматосензорните евокирани потенциали (ССЕП) намират широко приложение за верифициране на нарушенията в провеждането по соматосензорните пътища на ЦНС. Конвенционалните ССЕП от смесен нерв могат да установят тези нарушения, но не и тяхната локализация (5,9) Регистрирането на ССЕП обаче, получени при последователно дерматомно стимулиране дава възможност чрез анализирани на нормалните и абнормни потенциали в рострална и каудална посока да бъде установена сегментната локализация на гръбначномозъчната увреда, или изолирана радикуларна дисфункция. (1,2,3,5,6,8) Липсващи или с удължена латенция евокирани потенциали до определено ниво и нормални потенциали над това ниво предполагат сегментна увреда под първото ниво с нормален отговор. Абнормен потенциал от даден дерматом с нормални потенциали от дерматомите в рострална и каудална посока предполагат коренчева увреда на съответното ниво. До този момент дерматомните ССЕП са намерили сравнително широко приложение за оценка на коренчеви лезии на лумбосакрално и в по-малка степен на цервикално ниво, но почти не се прилагат в рутинната клинична практика за оценка и мониториране на радикулопатии и гръбначномозъчната дисфункция на торакално ниво, където и възможностите на конвенционалната ЕМГ са силно ограничени.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Изследвани са дерматомни ССЕП за диагностициране и проследяване на радикуларна и сегментна гръбначномозъчна дисфункция при болни с гръбначномозъчна и коренчева патология на торакално и тораколумбално ниво (двама с компресивна миелопатия, един с гръбначномозъчна травма, един с невринол на L2 коренче и един с изолирана торакална радикулопатия на базата на белодробен карцином) клинично проявени с различни по степен сетивни нарушения и/или долна парапареза. Получените резултати са верифицирани и чрез други невроизобразяващи методи като ЯМР, КТ или миелография. При всички болни чрез дерматомните ССЕП адекватно са установени нивата на сегментна увреда и коренчевите лезии. Използван е апарат Nicolet CA-2000. Стимулацията се осъществяваше с Ваг електрод с диаметър на дисковете 9 мм. и разстояние между тях 30 мм. Прилагаха се постояннотокови правоъгълни импулси с продължител-

ност 0,1 ms. и честота 2,7 Hz. Интензитетът на стимулацията бе 2 до 3 пъти над сетивния праг, но не повече от 40 mA. Местата на нанасяне на стимула за отделните дерматомни са дадени в Табл. 1. Регистрацията се осъществяваше със сребърни, чашковидни EEG електроди с диаметър 10 мм., като регистриращия електрод се поставяше на 2 см. зад интераурикуларната линия в точките С3' и С4' (10% от интераурикуларното разстояние латерално от срединната линия), а референтния електрод на Fz.

Нормалните латенции от дерматомите с изключение на S1, които сме използвали са взети от референс 9. За абнормни находки приемахме както следва:

1. Липса на дерматомен соматосензорен потенциал
2. Потенциал с латенция над 2 СД.
3. Разлика страна/страна по-голяма от 1 СД.
4. Отношение между амплитудите страна/страна надвишаващо 4/1.
5. Ако латенцията на един дерматом излиза извън рамките на латенциите на надлежащия и подлежащия дерматом

РЕЗУЛТАТИ

На фиг. 1 и 2 са показани потенциалите от S1 до T12 дерматомни двустранно, на пациентка с клиника на долна вяла парапареза по изразена в дясно, хипестезия за болака и температура от L1 дерматом надолу в дясно, смутен двумерно пространствен усет за ставите на пръстите и глезенната става за десния крак. На фиг. 1 от стимулираните L2, L3, L4, L5, и S1 дерматомни в дясно не се регистрира коров потенциал. От T12 дерматом се регистрира ниско амплитуден с удължена латенция в границите на 2 СД коров потенциал. В ляво (фиг. 2) от S1 и L5 се регистрира потенциал в рамките на 1 СД, от L4, L3 и L2 са налице абнормно удължени потенциали, най-изразено за L2 дерматом, където потенциала е недобре конфигуриран и с ниска амплитуда. Находката предполага блок на провеждане от S1 до L2 коренчета в дясно и смутена проводимост по L2, L3 и L4 коренчета в ляво. На направената КТ-миелография се установиха данни за дефект в изпълването на дуралния сак, както при интрадурална компресия с пълен стоп на контрастната материя на ниво L3, деструкция на гъзата и ставните израстъци в дясно на L2 и значителна хронична деструкция на тялото на L2 и долнозадната част на L1. При оперативната интервенция бе верифициран невринол на L2 коренче в дясно.

На фиг. 3 са показани резултатите при пациент с травма в областта на гръдния кош на нивото на 5 и 6 торакални прешлени, с клинична картина на долна първоначално вяла, а след това спастична парапареза по-изразена в дясно и сетивни нарушения по проводен тип с ниво T8. Регистрират се леко удължен лумбален потенциал, при липса на коров потенциал след стимулация на n. tibialis, S1, L5, T8, и T6 дерматомни в дясно, ниско амплитуден абнормно удължен потенциал от T4 дерматом и нормален потенциал от T2 дерматом. Находката предполага блок на провеждане в областта на 5-ти и по-леко степенна увреда на 4-ти торакален сегмент на гръбначния мозък. Направените КТ и ЯМР не показаха патологични промени. Фиг. 4 демонстрира възстановената проводимост по гръбначния мозък 6 месеца след травмата, когато пациента е с клиниката на непълен синдром на Brown-Sequard с лека остатъчна долна монопареза в дясно и хемипареза по проводен тип с ниво T7. Регистрират се добре конфигурирани, с ниска амплитуда и нормална латенция корови потенциали след стимулация на n. tibialis, S1 и L5 дерматомни в дясно.

На фиг. 5 са показани резултатите при пациент с тежка долна спастична парализа и сетивни нарушения по проводен тип със сетивно ниво T12 - L1 за болка и температура при съхранен ставно мускулен усет, двустранна възбудна симптоматика по T4 и T5 дерматом. Установява се липса на корови потенциали след стимулация на L5, S1 и T6 дерматом, ниско амплитуден недобре конфигуриран потенциал от T4 дерматом и нормален потенциал от T2 дерматом. Находката предполага сегментна дисфункция с блок на провеждане на ниво на 5-ти и 6-ти гръбначно мозъчни сегменти. ЯМР не установява патологични промени в торакалния сегмент на гр. стълб (вероятно поради изразената дясноконвексна сколиоза на това ниво). На КТ-миелографията се установяват данни за пълен стоп на контрастната материя на ниво T4, като в областта на лявата половина на тялото на T4, основата на дъгата и залавното място на реброто се установява зона на деструкция на костната структура около която личи участък с нехомогенна структура и плътност близка до тази на меките тъкани, оказваща компресия върху медулата. Биопсичен резултат по време на оперативната интервенция метастаза от аденокарцином. Фиг. 6 демонстрира възстановената проводимост по гр. мозък при същия пациент 30 дни след осъществената декомпресия. Установяват се нормално конфигурирани, но с удължена латентност потенциали евокирани от L5, S1 и T4 дерматом и липса на потенциал от T6 дерматом, което индицира остатъчна коренчева увреда на T6 и все още забавена проводимост по соматосензорните пътища на гръбначния мозък.

На фиг. 7 са показани резултатите при пациент с прогресираща долна спастична парализа и сетивни нарушения по проводен тип със сетивно ниво T5-T6. При регистриращ се нормален лумбален потенциал липсват корови потенциали след стимулация на дерматомите от T6 надолу. От T6 и T4 дерматом се отвежда потенциал с абнормно удължена латентност - над 3 SD и нор-

мален потенциал от T2 дерматом. Находката предполага нарушена проводимост по гр. мозък на ниво 6 - 7 гр. мозъчен сегмент и по-лека коренчева или сегментна увреда до T4. От направената миелография с лумбален достъп се установиха неубедителни данни за предна екстрадурална компресия на ниво T4-T5. КТ установи данни за остеофитно разрастване на задната повърхност на T5, проминаваща към гр. мозъчния канал без да оказва компресия върху медулата. На ЯМР се установиха дискови пролапси на нива T3-T4, T4-T5 и T5-T6, като на ниво T5-T6 се установява фрагментация на nucleus pulposus и екстериоризация на фрагментите с наличие на медуларна компресия. На ниво T5-T6 в T2 измерване е наличие хиперинтензно огнище в medulla spinalis вероятно като резултат на съдова миелопатия.

Фигура 1

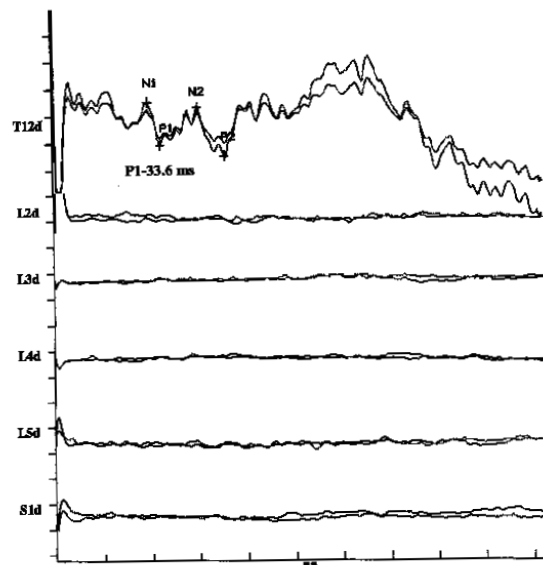


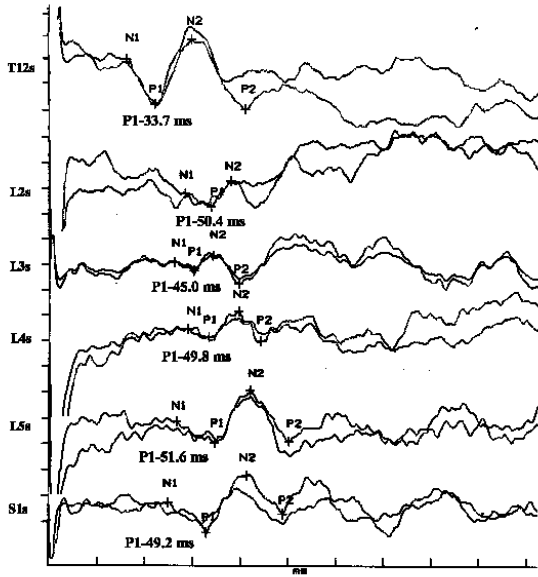
Табл. 1 Описание на местата на стимулиращите електроди за всеки дерматом

Дерматом	Катод	Анод
T2	Непосредствено в областта на предната аксиална гънка	Медиално
T4	Върху латералната аксиална линия на нивото на мамилите	1 см. надолу и медиално
T6	Върху латералната аксиална линия на 1.5 дерматомни ширини под нивото на мамилите	1.5 см. надолу и медиално
T8	Върху латералната аксиална линия на 3.5 дерматомни ширини под линията на мамилите	1.5 см. надолу и медиално
T10	Върху латералната аксиална линия на 5.5 дерматомни ширини под линията на мамилите	1.5 см. надолу и медиално
T12	Върху латералната аксиална линия на нивото на crista iliaca	1.5 см. надолу и медиално
L2	Върху пресечната точка на латералната аксиална линия и продължението на ингвиналната гънка	Медиално към ингвиналната гънка
L3	На 45° латерално и проксимално от анода	По срединната линия на 10 см. над горния ръб на пателата
L4	На 6 см. дистално от долния ръб на пателата върху медиалната повърхност на тибията	Непосредствено дистално
L5	На 3.5 см. назад от гънката между 1 и 2 пръст	Непосредствено дистално
S1	Зад външния малеол	Под външния малеол

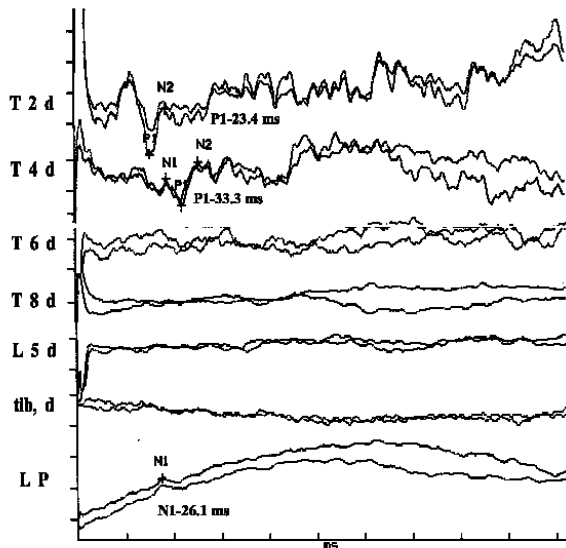
* Изчисляване ширината на торакален дерматом: разстоянието между crista iliaca и линията на мамилите минус 1.5 см. делено на 7.

** Наша модификация по Slimp 1992 г.

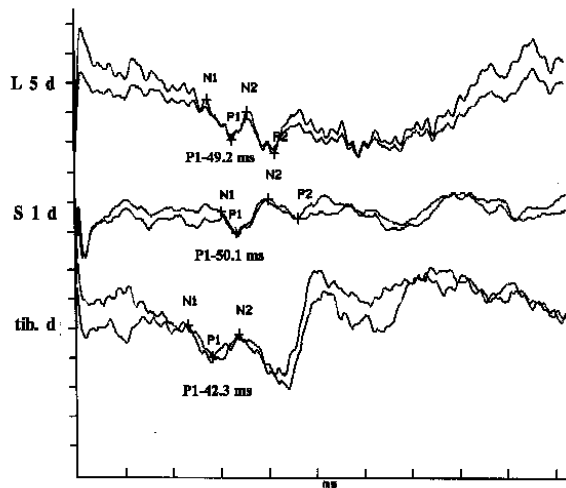
Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4

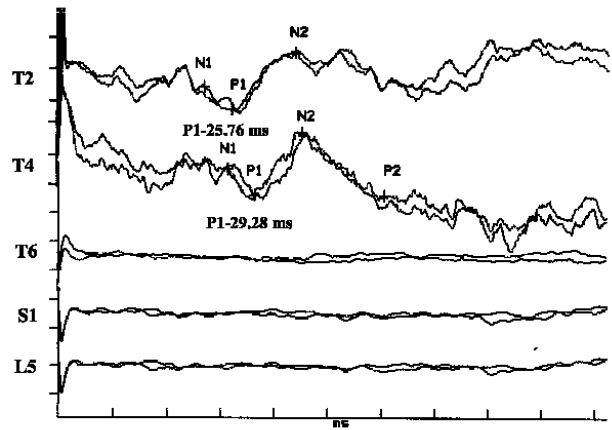


Фиг. 8 демонстрира резултатите при пациент с възбудна и отпадна сетивна радикулерна симптоматика от T8, T9 и T10 дерматомни в ляво без клинични данни за гръбначно мозъчна компресия. Установяват се добре конфигурирани потенциали от изследваните дерматомни, но латенцията на потенциала от T12 макар и в рамките на 2 SD е почти еднаква с тази от L2 дерматом, което е индиректен белег за ангажиране на T12 коренче, латенциите от T10 и T8 са абнормно удължени над 3 SD, като тази от T8 излиза извън рамката на латенциите на надлежащия и подлежащия дерматом. Находката индицира забавена проводимост по T8, T10 и T12 гр. мозъчни коренчета. като промените са най-изразени в T8 коренче. На компютърната томография бе установен периферен белодробен карцином в ляво с инфилтриране на плеврата.

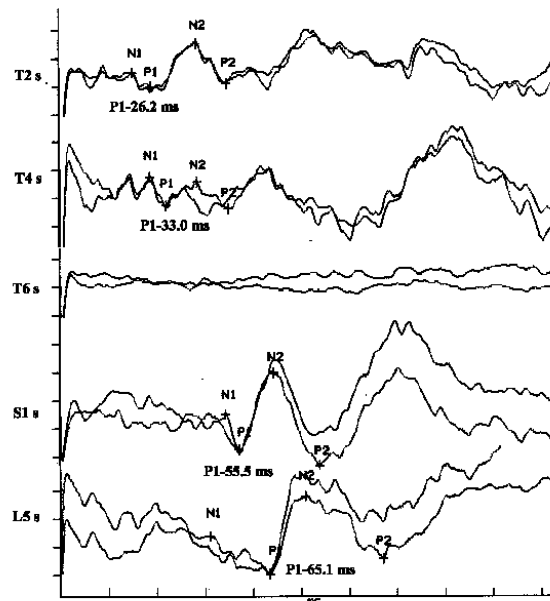
ОБСЪЖДАНЕ

Представените от нас случаи потвърждават, че използването на дерматомните ССЕП, регистрирани с повърхностни електроди от скалпа, за верифициране и локализиране на сегментната гръбначно мозъчна дисфункция и/или изолирана радикулерна увреда има своето място в клиничната практика. Методиката не отменя не-

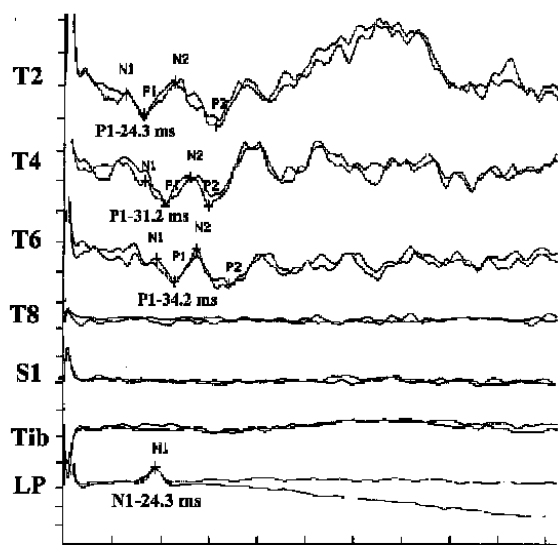
Фигура 5



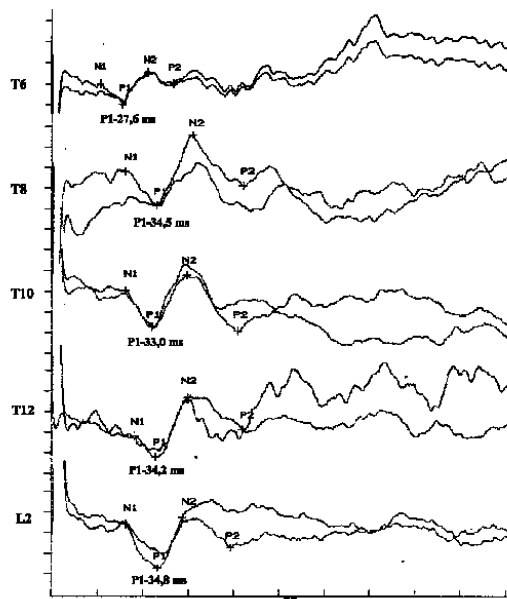
Фигура 6



Фигура 7



Фигура 8



обходимостта от осъществяване на други невроизобразяващи изследвания, но се явява добро допълнение към тях защото носи информация за функционалната активност на мозъчните структури. (2,9) При травми на гр. мозък, когато промените са на ниво функционален блок на провеждане и останалите невроизобразяващи методи са негативни се явява единствена възможност за обективизиране и локализиране на тези нарушения. При динамично проследяване на пациентите тя може да има и прогностична стойност за степента на възстановяване. (1,5,8) В техническо отношение е много по-лесна от алтернативния метод с отвеждане на гръбначно мозъчни евокирани потенциали с повърхностни електроди разположени по хода на гръбначния стълб, защото в този случай потенциалите са с много малка амплитуда и са необходими голям брой стимули за усредняване при всяко отвеждане. (4,7,9) Като основен неин недостатък може да се изтъкне голямата и времеемкост, като в зависимост от използваната апаратура и броя на изследваните дерматоми (средно по 10 - 15 мин. за дерматом) изследването може да продължи до няколко часа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Русев Р., Вълков Ил., Ковачев Хр., Бонева Н., Тоцев Н., Платикуанов Б. Рутинни и дерматомни соматосензорни евокирани потенциали при болни с гръбначномозъчна травма. Бълг. Неврохирургия, т.3, 1996, ? 1, 24-35
2. Baba H., Maezawa Y., Imura S., Kawahara N., Tomita K. Spinal cord evoked potential monitoring for cervical and thoracic compressive myelopathy. Paraplegia, 1996, 34; 100-106
3. Cakmur R, Idiman F, Akalin E, Genc A, Yener GG, Ozturk V Dermatomeal and mixed nerve somatosensory evoked potentials in the diagnosis of neurogenic thoracic outlet syn-drome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 10, 1998, 108(5);:423-34.
4. Chabot RJ, Donald GD, Glastein CD, Merkin H, Hession EF The diagnostic utility of dermatomeal evoked potentials. J Spinal Disord, 02, 1996, 8(4);:296-303
5. Chiappa K. Evoked Potentials in Clinical Medicine. New York, Raven Press, 1982, p 296
6. De Carvalho M., Conceicao I., Alves M., Sales Luis M.L. Somatosensory evoked potentials in the differential diagnosis between spinal cord compression and amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica, 1995, 92; 72-76
7. Dumitru D, Newton BY, Dreyfuss P Segmental v dermatomeal somatosensory-evoked po-tentials. Normal intertrial variation and side-to-side comparison. Am J Phys Med Rehabil, 05, 1993, 72(2);:75-83.
8. Prieto J, Esteban A Dermatomeal somatosensory evoked potentials in the diagnosis of fo-cal lesions of the spinal cord Neurologia, 2, 1996, 10(9);:355-61
9. Slimp J.C., Rubner D.E., Snowden M.L., Stolow W.C. Dermatomeal somatosensory evoked potentials: cervical, thoracic, and lumbosacral levels. Electroenceph. Clin. Neuro-physiol., 1992, 84; 55-70

Адрес за кореспонденция:

София, бул. "Скобелев" 79

Медицински институт на МВР

Неврологична клиника

д-р Коста Костов

тел./факс: 98 27 31 19

Оригинални статии

ТЕРАПИЯ НА ХРОНИЧНИТЕ БОЛКОВИ СИНДРОМИ С ТРАНСДЕРМАЛНА СИСТЕМА ЗА КОНТРОЛИРАНО ОСВОБОЖДАВАНЕ НА FENTANYL

А. Андреева, П. Шотеков

Неврологична клиника, Университетска болница "Александровска"
Медицински Университет - София

SUMMARY

THERAPY OF CHRONIC PAIN SYNDROMES WITH A TRANSDERMAL SYSTEM FOR CONTINUOUS FEN- TANYL DELIVERY

A. Andreeva, P. Chotekov

Durogesic is a transdermal therapeutic system, providing continuous delivery of Fentanyl for 72 hours. Durogesic is useful in the management of cancer and non-cancer neuropathic pain in patients who require constant analgesia that can not be achieved by non-steroid drugs or by short-acting opioids. We have followed up the efficacy of Durogesic in 18 patients for 5 months. Three were suffering trigeminal neuralgia, 5 - cervicobrachial radiculitis and 10 - lumbosacral radiculitis. The strength of the pain and its relief were measured by visual - analogue scale (VAS). The quality of life was followed up at the beginning and at the end of treatment. On the 15th day (the end of treatment) 3 of the patients had pain reduction measured as 1 stage in VAS and 15 had constant relief of pain sensations. There were no significant side effects and all the patients achieved better quality of life.

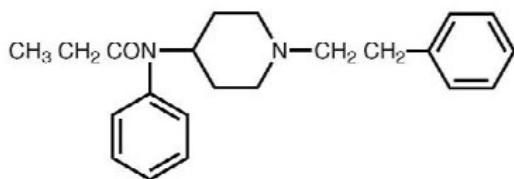
Key words: Neuropathic pain, Fentanyl

РЕЗЮМЕ

Durogesic е трансдермална терапевтична система която осигурява постоянно освобождаване на Fentanyl за 72 часа. Durogesic намира приложение при лечението на онкологична и неонкологична невропатна болка при пациенти, нуждаещи се от постоянна аналгезия, която не може да се постигне с нестероидни средства или опиоиди с кратко действие. Ние проследихме ефикасността на Durogesic при 18 пациента в продължение на 5 месеца. Трима от тях бяха с тригеминална невралгия, 5 - с цервикобрахиален радикулит и 10 - с лумбосакрален радикулит. Силата на болката и повлияването ѝ бяха оценявани с визуално-аналогова скала (ВАС). Качеството на живот беше преценявано в началото и в края на лечението. На петнадесетия ден (край на лечението) 3 от пациентите показаха редукция на болката с една степен по ВАС, а 15 - постоянно облекчаване на болковите усещания. Не бяха отчетени значими нежелани ефекти и всички пациенти постигнаха по-добро качество на живот.

Ключови думи: Невропатна болка, Fentanyl

DUROGESIC* е трансдермална терапевтична система (ТТС), осигуряваща непрекъснато системно освобождаване на фентанил в продължение на 72 часа. Химическото му наименование е N-фенил-N-(1-2-фенилетил-



4-nuperiduil) пропанамид. Структурната формула е:

Активният компонент на ТТС е опиоидният аналгетик Fentanyl. Фентанилът се свързва с опиоидните рецептори в главния и задния рог на гръбначния мозък. Така принципно той оказва своите ефекти върху опиоидните структури на ЦНС, които са свързани с контрола и модуляцията на болковата сетивност. Неговите основни действия с терапевтична стойност са аналгезия и седация. Fentanyl увеличава прага на толерантност към болката и намалява неприятния ѝ характер, без това да се отразява на нейното осъзнаване [4, 5].

DUROGESIC освобождава постоянно количество Fentanyl за единица време. Това е възможно поради възникването на концентрационен градиент между ТТС и кожата като движението е в посока към по-ниската концентрация. Количеството Fentanyl, освободено от всяка система, е пропорционално на нейната повърх-

Табл. 1 Доза на Fentanyl, освободена според размера на ТТС Durogesic

Доза (мкг/ч)	Размер (см ²)	Fentanyl (мг)
25	10	2.5
50	20	5.0
75	30	7.5
100	40	10

ност (25 мкг/ч за 10 см²). Табл. 1:

След прилагане на DUROGESIC кожата абсорбира Fentanyl като в повърхностния ѝ слой медикаментът се натрупва като депо. Оттам навлиза в системната циркулация на кръвта. Серумната концентрация на Fentanyl се повишава постепенно за 12-24 часа, след което остава сравнително постоянна за период от 72 часа. Пиково серумно ниво се достига между 24 и 72 час след приложението. При продължителна употреба серумната концентрация продължава да се покачва по време на първите няколко апликации, след което достига стабилно ниво. Това ниво се определя от кожаната абсорбция и клирънс на Fentanyl. След отстраняване на системата серумната концентрация намалява постепенно с около 50% за 17 часа.

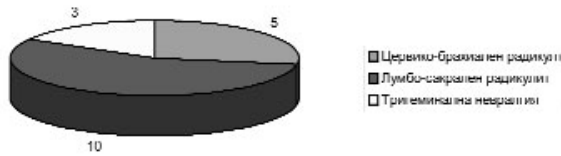
Целта на настоящето проучване е да се прецени възможността за повлияване на хроничната невропатна болка при невралгични и радикулитни синдроми с трансдермалната терапевтична система за контролирано освобождаване на Fentanyl.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

В продължение на пет месеца в Неврологична клиника при МБАЛ "Александровска" се проследи ефектът на DUROGESIC при 18 пациенти (10 мъже и 8 жени) на средна възраст 47 години, страдащи от цервикобрахиални, лумбосакрални дискогенни радикулити и тригеминал-

на невралгия. (Фиг. 1.)

Фигура 1 Разпределение на болните по диагнози



Бяха използвани ТТС с площ 10 см² и 20 см², освобождаващи съответно 25 мкг/ч и 50 мкг/ч активна субстанция. До момента на прилагане на DUROGESIC всички пациенти бяха лекувани с некортикостероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), без да е налице значимо повлияване на болковия синдром.

Преди и след лечението бяха преценени следните показатели:

Интензитет на болката се прецени по визуално аналоговата скала (VAS), като при предварителното тестване при отделните пациенти тя беше между 7 и 10 степен. (Фиг. 2.)

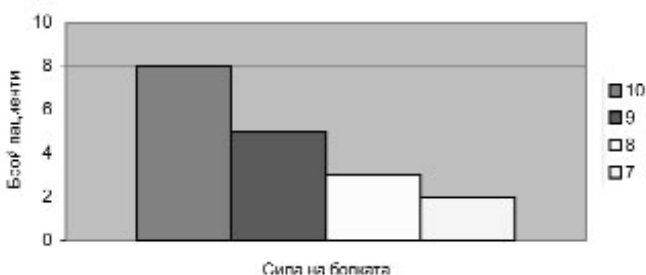
Качеството на живот и самочувствието преди започване на лечението при 5 пациента се определиха като "много лоши", 7 като "лоши", а 6 като "незадоволителни".

Най-често срещаните странични ефекти - гадене, повръщане и констипация бяха оценени по пет степенна скала (от 0 до IV степен) преди започване на лечението и при всяка визита. При първичното тестване преди започване на лечението 1 пациент съобщи за упорита констипация и при 1 беше налице гадене.

РЕЗУЛТАТИ

Титрирането на медикамента се започна с минималната възможна доза 25 мкг/ч. При всички болни първото приложение се съчета с прием на използвания до момента НСПВС медикамент. При 12 пациента след първите 72 часа беше налице намаляване интензитета на болката с 2 степени, при 4 с 1 степен и при двама персистираща по интензивност болка, отчетена по VAS. При показаните подобрение 16 болни терапията беше продължена с първоначалната доза като се преустанови употребата на НСПВС. При пациентите без повлияване бе продължено титрирането на медикамента и се приложи ТТС, освобождаваща 50 мкг/ч активно вещество. Оценката на 6-я ден от началото на лечението при всички пациенти показва снижение на силата на болката до 2 и 4 степен. При проследяване на 9 и 15 ден бе налице трайно намаление в интензивността на болката и стационарирането ѝ на 1 степен (при 3 пациенти) и съответно пълно

Фигура 2 Разпределение на пациентите според силата на болката, оценена по VAS преди началото на лечението



отзвучаване при 15, без да са налице значими странични ефекти и задълбочаване на съществуващите гореописани гастрointестинални оплаквания.

В края на наблюдавания период пациентите бяха оценени не само по отношение на овладяването на болковата симптоматика, но отново бе дискутирано качеството на живот, самочувствието, работоспособността и възможността да се справят с ежедневните си задължения. По всички тези показатели бе отчетено трайно подобрение като преценката на болните демонстрираше "добро" и "задоволително" качество на живот.

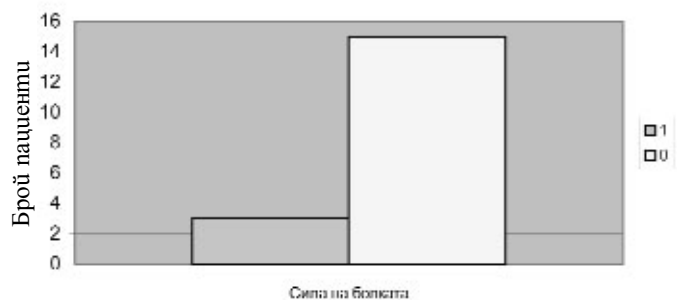
ОБСЪЖДАНЕ

DUROGESIC е показан за лечение на хроничната онкологична и неонкологичната невропатна болка при пациенти, които изискват постоянна аналгезия и тя не може да бъде постигната с некортикостероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или опиоидни аналгетици с кратък ефект на действие. Основни черти на хроничната невропатна болка са нейната продължителност, лош отговор спрямо аналгетична медикация и неприятен афект, който я придружава. Затова главната цел в лечението ѝ е постигането с прилагания медикамент на максимална аналгезия, при поддържане на постоянни плазмени концентрации, по-голям дозов интервал и по-малко странични ефекти. С прилагането на ТТС при болни с хроничен болков синдром е възможно индивидуално титриране на дозата, целящо сбеждане до минимум на страничните ефекти при осигуряване на оптимална аналгезия. Титрирането на DUROGESIC започва с най-ниската възможна доза - 25 мкг/ч. Повечето пациенти постигат стабилно повлияване на болката при дозов интервал 72 часа. При малка част обаче не се постига желаната аналгезия и се налага скъсяване на интервала между апликациите на 48 часа. В тези случаи е уместно да се обсъди увеличаване на дозата преди да се прибегне до скъсяване на дозовия интервал. Първоначалната доза на DUROGESIC може да се увеличи след три дни. След първата апликация плазмената концентрация на Fentanyl се покачва в първите 24 часа, така че аналгетичният му ефект не трябва да се преценява преди изтичането на този период. Освен това при първото приложение могат да се използват НСПВС и аналгетици с кратко време на действие до постигане на максимална аналгезия.

Правени са две големи проучвания за оценка ефективността на DUROGESIC при болни с остри и хронични болкови синдроми. Острият болков модел е изследван основно при хирургични болни, а хроничният при пациенти с онкологични заболявания. Резултатите от тях са

Фигура 3

Разпределение на болните според силата на болката, оценена по VAS на 15-ия ден.



показали, че DUROGESIC е ефективен и при двата модела, но безопасен само при болните с хронична болка [1, 2]. При пациентите с остър постоперативен болков синдром съществува риск от възникване на хиповентиляция. Освен това липсва възможност за титриране на медикамента поради краткосрочната употреба и характера на болката при този контингент болни. Някои наблюдавани странични ефекти при употреба на DUROGESIC, както и при останалите опиоидни аналгетици са загене, повръщане, констипация, хипотония, брадикардия, сомноленция, главоболие, халюцинации, еуфория и ретенция на урината.

В медицината дълги години господства мнението, че медикаментите от тази група трябва да се използват при неовладими болкови състояния в минимални дози и през големи интервали като повторната им употреба крие риск от развитие на медикаментозна зависимост. Напоследък става ясно, че подобна терапевтична тактика е свързана със създаване на излишен дискомфорт и нарушаване на качеството на живот у пациента като накрая неповлияването на болката налага използването на по-високи дози аналгетици. Затова страхът от създаване на зависимост и очакваното развитие на повишена толерантност трябва добре да се балансират с необходимостта от облекчаване на болковия синдром. Нещо повече, клиничният опит с тази група медикаменти показва, че подобни промени в поведението като компулсивно търсене на медикамента или самоназначаване на по-високи дози обикновено се наблюдават у пациенти с депресивни разстройства, етилична или друг вид зависимост. Особено внимание в последните години се обръща на много добрите резултати при прилагане на т. нар. контролирана от пациента аналгезия, при която той сам определя дозовите интервали на аналгетичните средства, като отново се отбелязва изключително ниският риск от развитие на лекарствена зависимост. Някои по-нови изследвания дори предполагат, че феноменът "болка" сам по себе си потиска развитието на толерантност [2, 3].

Нашият опит с DUROGESIC потвърждава наблюдаваната и при други клинични изследвания мощна аналгетична

активност на препарата. Докато НСПВС предотвратяват активацията на ноцицепторите чрез потискане синтеза на простагландини, то DUROGESIC осъществява своите ефекти свързвайки се с рецептори, които нормално се активират от ендогенните опиоидни пептиди. Тези различни механизми на действие според нас оправдават тяхната комбинация до постигане на максимални плазмени концентрации на фентанил с оглед по-бърз и задоволителен контрол на болковите прояви.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Използването на Durogesic в лечението на хроничната невропатна болка демонстрира значимо намаляване на силата на болката или води до пълното ѝ отзвучаване. Той има мощен ефект върху афективния компонент на болката, чувствително подобрява самочувствието и качеството на живот на пациентите, показва липса на значими странични ефекти, осигурява по-голямо сътрудничество от страна на пациента и е удобен за употреба.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Pain Medicine and American Health Society. The use of opioids in the treatment of chronic pain. A consensus statement. AAPM and APS, 1996;
2. Hagen N, Flynn P, Hays H, MacDonald N. Guidelines for managing chronic non-malignant pain. Can Fam Physician 1995;
3. Reidenberg MM, Portenoy RK. The need for an open mind about the treatment of chronic non-malignant pain. Clin Pharmacol Ther 1994;
4. Southam MA. Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy, 1995;
5. Zuckerman LA, Ferrante FM. Nonopioid and opioid analgetics. In: Ashburn MA, Rice LJ, eds. The Management of Pain. New York: Churchill Livingstone, 1998;

Адрес за кореспонденция:

*Проф. П. Шотеков, д-м
Неврологична клиника, УБ "Александровска"
Ул. "Г. Софийски" 1, 1431 София*

Оригинални статии

НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ ЛАЙМСКА БОРЕЛИОЗА

И. Велчева¹, М. Тихолова², Е. Титянова¹

¹Катедра по неврология, МФ - София, Университетска специализирана болница по неврология и психиатрия "Свети Наум",

²Катедра по инфекциозни заболявания, паразитология и тропическа медицина; МФ-София

SUMMARY

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN LYME BORRELIOSIS

I. Velcheva, M. Tiholova, E. Titianova

A retrospective study of 9 patients (7 female and 2 male, age range between 20 to 63 years, mean age 40±14 years) with clinical diagnosis Lyme borreliosis was performed. A variability of neurological complications with a predominance of late clinical manifestation were found. Among them most common were peripheral radiculopathy sometimes associated with joint arthrosis and hernia discalis. Single cases with athetosis, demyelinating encephalopathy, confirmed by MRI, myositis and transversal myelitis were also disclosed. In all patients increased antibodies against *Borrelia burgdorferi* were found serologically.

Pathogenesis, diagnosis and treatment of the neurological complications of Lyme borreliosis are discussed.

Key Words: Lyme disease, neurological complications

РЕЗЮМЕ

Проведено е ретроспективно проучване при 9 болни (7 жени и 2 мъже на възраст от 20 до 63 г., средна възраст 40±14г.) с клинично доказана невроборелиоза. Установява се разнообразие на неврологичната симптоматика с преобладаване на късните неврологични прояви. Сред тях водещи са полирадикулерните синдроми, съчетани понякога с дегенеративна ставна и дискова болест. Наблюдават се единични случаи на атетоза и миоклония на левите крайници, полиневромиозит и трансверзален миелит. При 2 случая са налице МРТ данни за мозъчна демиелинизация. При всички болни има серологични данни за повишени антитела срещу *Borrelia burgdorferi* в серума и/или ликвора.

Обсъжда се патогенезата, диагнозата и лечението на посочените неврологични усложнения.

Ключови думи: Лаймска болест, неврологични усложнения

Лаймската борелиоза (ЛБ), призната като отделна нозологична единица, е мултисистемно заболяване, което се причинява от спирохети от комплекса *Borrelia burgdorferi* (Bb). Предава се чрез ухапване от заразени с борелии кърлежи. В момента ЛБ е най-разпространеното кърлежово-преносимо заболяване в България (3).

Протичането на ЛБ преминава през няколко диференцирани стадии с ремисии, екзацербации и богата клинична находка през всеки един от тях. Първият стадий на ранна локализирана инфекция се проявява с прогресираща кожна лезия на мястото на ухапването от кърлеж, наречена erythema chronicum migrans (28). След няколко дни или седмици се развива вторият стадий на ранна дисеминирана инфекция. Причинителите се разпространяват в различни органи и системи, засягайки предимно други участъци от кожата, нервната система, сърцето и ставите (28). През третия стадий на късна персисти-

раща инфекция, настъпващ след месеци, години или след дълъг период на латентна инфекция, борелиите могат да причинят персистиращо заболяване, при което най-често се засягат ставите, нервната система или кожата (10,17,24). Клиничните прояви са разнообразни. Етиологичната диагноза се поставя чрез серологично изследване (11,12). Всички стадии на заболяването са лечими чрез подходящи антимикуробни средства (30).

Засягането на нервната система при борелиозата е свързано с автоимунни механизми. То включва широк спектър от клинични прояви и през различните стадии е в съчетание със специфичните симптоми от страна на други органи и системи. Неврологични симптоми се срещат още през стадия на генерализирана инфекция: присъпване, главоболие, умора и сънливост, понякога менингит (15,28,31). През втория стадий се наблюдават радикулоневрити, неврити на черепномозъчни нерви, менингити, енцефалити, миелити (1,2,6,8,16,18,23,29). По време на третия стадий се манифестират хроничните неврологични увреди под формата на енцефалит, енцефаломиелит, менингоенцефалит или радикуломиелит (7,22,24). Промените се съпровождат от полиорганни прояви, които са от важно значение за диагнозата.

Целта на настоящето проучване е да се анализират най-честите неврологични симптоми, наблюдавани при новооткрити болни от ЛБ.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Проучването обхваща 9 болни /7 жени и 2 мъже на възраст от 20 до 63 г., средна възраст 40±14 г./ с невроборелиоза, лекувани в Първо неврологично отделение на Втора неврологична клиника на СБАЛНП "Свети Наум" ЕАД за периода 1998-2003 г. При всички болни диагнозата е поставена в клинични условия въз основа на анамеза за ухапване от кърлеж, наличие на неврологична симптоматика, серологични данни в серума и/или ликвора за високи титри на антитела срещу Bb и доказан терапевтичен ефект от лечението с антибиотици.

Анализът на професионалната характеристика на изследваните болни показва, че само при 1 /11% / от тях има рисков професионален фактор - работа с животни. Болният съобщава за многократно ухапвания от кърлежи с локална кожна реакция при някои от тях. Останалите 8 болни са служители в различни институции - 6 от тях /67% / не съобщават за ухапвания и само двама свързват началото на оплакванията си с ухапване от кърлеж.

При нито един от изследваните болни не е провеждано серологично изследване за ЛБ преди хоспитализацията. Болестта е доказана серологично чрез използване на имуноензимния (ELISA) метод и установяване на антитела срещу Bb от клас IgM /клинично активна инфекция/ и клас IgG /персистиращи с години през третия стадий/.

РЕЗУЛТАТИ

На таблица 1 са систематизирани основните анамnestични, неврологични, серологични и имунологични данни

Таблица 1. Характеристика на болните с ЛБ

Име и година на хронично заболяване от м.р.д.	Възраст	Ракът проявява	Неврологични прояви	ЕМГ	КТ глава/ шия	МРТ	Състояние на възрастни нервни клетки	Диагностични изследвания	Няколко месеца след началото
Н.К.П. ж., 27 г. (1998)	-	-	Екстремитетни спазми в долни крайници	б.о.	б.о.	б.о.	Сериум + IgG и +IgM оу Вб.	б.о.	Повишен IgG
Р.В.Х. ж., 30 г. (1998)	-	-	Повишен умствен спазъм в долни крайници	Дифузна дисеминирана остеомиелитна увреда в долни крайници	б.о.	б.о.	Сериум - б.о. Диагностичен + IgG оу Вб.	б.о.	Повишен IgG в cerebrospinal fluid
Б.М.В. м., 34 г. (1999)	Бронхокарциномна обр.	Бронхокарциномна обр.	Повишен умствен спазъм в долни крайници	Продължително поражение на утроба L2-81	б.о.	-	Сериум + IgG оу Вб.	-	Повишен IgG и IgM
М.А.Д. ж., 48 г. (2001)	-	-	Транзиторен мускул спазъм Th12	Продължително остеомиелитно поражение на горни, долни крайници, предимно в долни крайници	б.о.	Тестостерон и пролактиномия	Сериум + IgG и +IgM оу Вб.	М-диагностика	Грипови антигенни тестове
Б.Т.Н. ж., 53 г. (2001)	-	-	Екстремитетни спазми - изостенозиращи, пинк-и изостенозиращи в екстремитетите	Дифузна дисеминирана остеомиелитна увреда	б.о.	Спинална компресия	Сериум + IgG и +IgM оу Вб.	-	б.о.
П.А.С. ж., 20 г. (2001)	-	-	Катифалмигична пареза	Дифузна дисеминирана остеомиелитна увреда	б.о.	б.о.	Сериум + IgM оу Вб.	-	Сериум + IgM
Н.П.Н. ж., 63 г. (2001)	Бронхокарциномна обр.	Бронхокарциномна обр.	Повишен умствен спазъм	Мускулна увреда в горни и долни крайници	Ганглион	б.о.	Сериум + IgG и IgM оу Вб.	-	Повишен IgG
Л.В.П. ж., 36 г. (2001)	-	-	Мускулна пареза	Дифузна дисеминирана остеомиелитна увреда	Мускулна дисеминирана остеомиелитна увреда	б.о.	Сериум + IgG и +IgM оу Вб.	-	Повишен C-реактивен протеин
В.Т.П. ж., 32 г. (2003)	Увреда на обр. и обр. на долни крайници	Отр. и обр. спазъм	Повишен умствен спазъм	Продължително остеомиелитно поражение на С6-С8 и S1	б.о.	-	Сериум + IgG и +IgM оу Вб.	-	Повишен IgG

Вб - Вонсиса възбудител; ЕМГ - Електромиограма; Ф-фронтален ритм; Т-тестостеронен ритм

и резултатите от електромиографските и невроизобразяващите изследвания при всеки болен.

Ранни прояви на невроболериоза се наблюдават само при болните с анамнеза за ухапване от кърлеж. При всички тях е налице локална кожна реакция със зачервяване, оток и поява на обрив на мястото на ухапването около 2 седмици след инцидента. Болните съобщават и за продължителен период на главоболие, мускулни и ставни оплаквания, съчетани с адинамия.

Неврологичната симптоматика при изследваните болни е разнообразна с преобладаване на късните неврологични прояви. Сред тях водещи са полирадикулярните синдроми, съчетани понякога с дегенеративна ставна и дискова болест. Наблюдават се единични случаи на апетоза и миоклония на левите крайници, полиневромиозит и трансверзален миелит.

При всички болни са налице серологични данни за повишени антитела срещу Bb. В серума и/или ликвора. Промени се откриват и в имунологичното изследване, проявяващи се главно с повишаване на IgG и сенсibiliзация към БПМ. При един болен с полиневромиозит се откриват и антигладкомускулни антитела.

Интерес представляват 2 случая с данни от магнитно-резонансната томография за мозъчна демиелинизация. Те са приети със съмнение за множествена склероза. Клинично се проявяват с трансверзален миелит и енцефаломиелополирадикулоневрит. При един от болните ликворното изследване показва увеличени гама глобулини /М-компонента/, олигоклонал тип. При същия болен се откриват гранични титри на антителата срещу БПМ. И при двата случая се установява клинично активна инфекция с повишени IgM и IgG антитела срещу Bb.

При болните е проведено антибиотично лечение с Tercef 2x1 g/дневно за период от 10-15 дни, съчетано с 80 mg Urbason. В случаите със съмнение за множествена склероза антибиотичното лечение е придружено от пулсова терапия с инфузия на Methylprednisolon по 500 mg за период от 5 до 7 дни. При част от болни лечението е повторено след 3 месеца поради персистиране на серологичните данни за ЛБ.

След проведеня курс на лечение, който е индивидуален при всеки болен, е отчетено значително подобрение с изразен регрес на неврологичната симптоматика и негативизиране на серологичните изследвания. Независимо от настъпилата клинична и серологична ремисия на ЛБ при болните с демиелинизация повторното магнитно-резонансно изследване на главния мозък показва персистиране на огнищата на демиелинизация без по-нататъшно развитие.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване потвърждава мултисистемния характер на ЛБ и показва разнообразието на неврологичните усложнения в различните стадии на болестта.

Наблюдаваните при нашите болни неврологични прояви с преобладаване на полирадикулярни синдроми и по-рядко с клинични и неврологични симптоми на енцефаломиелит, са подобни на описаните от различни автори в стадия на късна персистираща инфекция при ЛБ (4,24). Сходни са и серологичните данни с продукция на специфични IgM антитела при клинично активна инфекция и на IgG антитела в хроничния стадий на болестта (5,32).

Проведеното електромиографско изследване показва дифузна преднокоренчева увреда на периферния двигателен неврон в случаите с полирадикулярни синдроми. При

един болен е установена миогенна лезия, кореспондираща с наличието на полиневромиозит. Подобни резултати се съобщават както с електрофизиологични (8,18), така и с хистологични методи (12).

Особен интерес представляват случаите с прояви на мозъчна и гръбначномозъчна демиелинизация. Експериментални проучвания при примати показват, че заразата с ЛБ не предизвиква прояви на демиелинизация при животните. МРТ изследвания на хора с ЛБ демонстрират огнища на демиелинизация при болни с анамнеза за прекарано заболяване или със серологични данни за инфекция с Bb и интратекална продукция на антитела (9,24). Патогенезата на процеса на демиелинизация е неясна. Допуска се, че в някои случаи е налице съчетание на множествена склероза с ЛБ. Показано е, че в ендемичните райони на ЛБ при половината болни от множествена склероза се установява фалшивоположителна серологична реакция срещу Bb (14). В полза на ЛБ се приема високият индекс на ликворни IgM антитела и ликворна левкоцитоза (20). Самостоятелната МС-наподобяваща демиелинизация при невроболериоза се наблюдава рядко, като патогенезата ѝ остава неясна (21). Ето защо от значение е провеждането на магнитно-резонансна томография за обективизиране на демиелинизиращите лезии на мозъчния и гръбначномозъчния паренхим и проследяване на тяната еволюция.

Диагнозата на невроболериозата се базира на задълбочено и комплексно анализирани характерните клинични белези, данните за пребиваване в ендемичен район и лабораторно потвърждение (34). В около 1/3 от случаите в анамнезата не се съобщава за ухапване от кърлеж. Нашето проучване показва, че процентът на тези болни може да бъде по-голям. От най-голямо значение за етиологичното потвърждаване на ЛБ има доказването на интратекална продукция на антитела срещу B.b и установяване на повишени индекси ликвор/серум чрез изследване на двойни проби от ликвор и серум, взети по едно и също време. Специфичните антитела се позитивират по-рано в ликвора, отколкото в серума (7,13,15,19). Култивирането на B.b от ликвор няма практическо диагностично значение. Въведено то през последните години доказване на ДНК на причинителя в урина, серум и ликвор на болни чрез полимеразна верижна реакция допринася за отчитане резултатите от терапията при хроничните форми (26,27).

Както показват и данните от нашето проучване, проведеното антибиотично лечение с Tercef (Rosercphine) 2.0 g/дневно в продължение на 10-15 дни дава много добър терапевтичен резултат. Приема се, че ефектът е по-добър в ранните стадии на ЛБ (25,30,33). Съчетанието с кортикостероиди при липса на противопоказания ускорява процесът на оздравяване особено в случаите с полиневромиозит и енцефаломиелит. В редките случаи на липса на ефект от лечението е необходимо провеждане на допълнителен терапевтичен курс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ангелов А. Проучвания върху епидемиологичните и клинични аспекти на Лаймската болест в България. Автореферат. 1997.
2. Маркова Т., Байкушев Ст., Ангелов А. Случай на болестта на Лайм с неврологични прояви. Неврология, психиатрия и неврохирургия. 1990; 29:28-32.
3. Христова И. Лаймската болест - най-често предавана с кърлежи инфекция. Монография 2000; МАТКОМ.
4. Ackermann R, Rehse-Kupper B, Gollmer E, et al. Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. Ann NY Acad Sci. 1988;539:16.
5. Bergen S, Hansen K, Lebech A, et al. Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis.: A follow up study. Neurology. 1993; 43:169-175
6. Bransfield R. The Neuropsychiatric Assessment of Lyme disease. 1998 http://mental health audillness.
7. Center for Disease Control. Proceedings of the Second National Conference

on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. Washington, DC: Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors; 1994:111.

8. Clark JR, Carlson RD, Sasaki CT, et al. Facial paralysis in Lyme Disease. *Laryngoscope*. 1985;95:1341.
9. Curlless RG, Schatz NJ, Bowen BC, et al. Lyme neuroborreliosis masquerading as a brainstem tumor in a 15-year-old. *Pediatr Neurol* 1996, 15: 258.
10. Dattwyler R, Halperin JJ, Volkman, et al. Treatment of late Lyme borreliosis - randomised comparison of Ceftriaxone and Penicillin. *Lancet*. 1998; 1, 1191-1194.
11. Dressler F, Whalen JAREinhardtBN, et al. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme Disease: *J Infect Dis*. 1993;167:392.
12. Duray PH, Steere AC. Clinical pathologic correlations of Lyme Disease by stage: *Ann NY Acad Sci*. 1988;539:65.
13. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme Disease. *Lin Microbiol*. 1995;33:419-13.
14. Garcia-Monco JC, Villar BF, Alen JC, et al. *Borrelia burgdorferi* in the central nervous system: Experimental and clinical evidence for early invasion. *J Infect Dis*. 1990;161:1187.
15. Garcia-Monco Jiq Miro Jornet J, Fernandez Villar B, et al. Multiple sclerosis or Lyme disease? A diagnostic problem of exclusion. *Medicina Clinica* 1990; 94: 685.
16. Halperin JJ, Luft B, Volkman DL, et al. Lyme neuroborreliosis: peripheral nervous system manifestation. *Brain*. 1990; 113:1207-1221.
17. Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK, et al. Lyme neuroborreliosis: Central nervous system manifestations. *Neurology*. 1989;37&753.
18. Halperin JJ. Nervous Lyme Disease. *J Infect Med*. 2000; 17(8); 556-560.
19. Hansen K, Lebeck AM Lyme neuroborreliosis: A new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi* - specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol*. 1999;30:197.
20. Heller J, Holzer G, Schimrigk K. Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis. *J Neurol* , 237; 1990: 271-284.
21. Immunology in Lyme neuroborreliosis. In: *Neuroimmunology*, part A. *Continuum*, 7, 2001: 190.
22. Kaplan RF, Meadows ME, Vincent LC, et al. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy. *Neurology*. 1992;42:1263.
23. Karlsson M, HovindHougen K, Svenungson B, Stiersnstedt G. Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:473.

24. Loggion EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestation of Lyme disease. *N Engl J Med*, 323; 1990: 1438-1444.
25. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson rc, ET AL. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans: A double-blind ,randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:785.
26. Maiwald M, Stockinger C, Hassler D, et al. Evaluation of the detection of *B. burgdorferi* DNA in urine samples by polymerase chain reaction. *Infection*. 1995; 23:173-178.
27. Mouristen CL, Witterwe C, Liwin CM, et al. PCR detection of Lyme disease. Correlation manifestations and serologic responses. *Am J Pathol*. 1996; 105: 647-54.
28. Nadelman RB, Nowakowski J,Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-formed erythema migrans. *Am J Med*.1966;100:502.
29. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme Disease: Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*. 1985;35:47.
30. Rahn DW, Malawista SE. Lyme Disease: Recommendations for diagnosis and threatment. *Ann Intern Med*. 1991;114:472.
31. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme Disease. *Ann Int Med*. 1983;99:76.
32. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, et al. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for early Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis*. 1990;161:1203.
33. Treatment of Lyme Disease and Potential Exposures. In : *Recommendation of American College of Physicians*. *Ann Intern Med*. 1997;127:1106.
34. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, et al. Labototy evaluation in the diagnosis of Lyme Disease. *Ann Intern Med*. 1997;127:1109

Адрес за кореспонденция:
доц. д-р И. Велчева, д.м.
УСБАЛНП "Свети Наум"
ул. "Никола Русев" 1
1113 София, тел.: 70-90-31
e-mail: ivelcheva@yahoo.com

Оригинални статии

ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИПАДЪЦИ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

О. Григорова, И. Петрова, Р. Калпачки
Катедра по неврология, Александровска болница

SUMMARY

EPILEPTIC SEIZURES IN MULTIPLE SCLEROSIS *O. Grigorova, I. Petrova, R. Kalpachki*

Epileptic seizures are rarely observed in patients with multiple sclerosis (MS). Paroxysmal motor and sensory symptoms with nonepileptic character are more common. Two hundred patients with MC, confirmed with MRI, have been examined. Epileptic seizures were identified only in 6 patients (3% prevalence) - 4 females and 2 males, aged between 22 and 52 years. Age of onset of MS was 17 - 47 years and of epileptic seizures - 17 - 48 years. The clinical course of MS was relapsing-remmiting in 4 patients and secondary-progressive in 2 patients. All 6 patients had cerebral and spinal cord signs, abnormal visual and brain stem auditory evoked potentials. Four out of 5 patients had oligoclonal bands and elevation of CSF immunoglobulins. MRI was characteristic for MS with white matter plaques in cerebrum and cervical region of the spinal cord. Four patients had subcortical plaques. The epileptic seizures were the first clinical manifestation of MS 0.25 - 8 years before diagnosis of MS in 4 patients. During this period the patients were treated as cases of "epilepsy with unknown etiology". The seizures were generalized in 5 patients, in one of them - secondary generalized and in 2 patients they are combined with simple partial and complex partial seizures. Stranged seizures have been observed in one female patient with cognitive dysfunction and they were evaluated as dysphasic. Paroxysmal activity, nonspecific changes and irritation changes have been established in 5 patients. The EEG abnormalities are in the frontal and temporal parts. All

patients were treated with mega doses of methylprednisolon and in 5 patients are given antiepileptic drugs. Two patients were treated with two anticonvulsants because of the intractable seizures.

Key words: multiple sclerosis, epileptic seizures

РЕЗЮМЕ

При множествена склероза (МС) рядко се наблюдават епилептични пристъпи. По-чести са различните пароксизмални моторни и сензорни симптоми, които имат неепилептичен характер. При 200 болни с МС, потвърдена с МРТ, епилептични пристъпи се откриват само в 6 болни (3%), от тях 4 жени и 2 мъже, на възраст от 22 до 52 год. Началните прояви на МС са от 17 до 47 год., а на епилептичните пристъпи - от 17 до 48 год. С пристъпно-ремитентен ход на МС са 4 болни, а с вторично-прогресивен - 2 болни. Болните са с цереброспинална форма на МС, с олигоклоналност и увеличение на гамаглобулините (4, с олигоклоналност и увеличение на гамаглобулините (4 болни), абнормни ЗЕП и СЕП. МРТ показва пръснати демиелинизираци лезии вкл. в мозъчния ствол и цервикалния дял, като при 4 от болните са налице и субкортикални лезии. При 4 от болните епилептичните пристъпи са първа клинична изява на МС и предшестват поставянето на диагнозата МС с 0,25 - 8 години, като през този период болните са третирани като случаи на "епилепсия с неясна етиология". При 5 болни пристъпите са генерализирани, при един от тях вторично генерализирани, а при 2 болни се съчетават и с прости парциални и комплексни парциални пристъпи. При една пациентка с изразен психоорганичен синдром се наблюдават особени пристъпи, които се преценяват като комплекс-

ни парциални с дисфазичен характер. Пароксизмална активност се открива при 5 болни, както и неспецифични промени и иригационни прояви. Абнормностите в ЕЕГ са в предните и темпоралните отдели. Всички болни са лекувани с мега дози метилпреднизолон, а 5 от болните и с антиконвулсанти. При 2 болни поради рефрактерност на епилептичните пристъпи е приложено лечение с 2 медукаментна.

Ключови думи: множествена склероза, епилептични пристъпи

Множествената склероза (МС) е мултифокално възпалително демиелинизиращо заболяване, което протича с разнообразни клинични прояви включително и епилептични пристъпи (ЕП). Общоприето е, че при болните от МС рядко се наблюдават епилептични припадъци, а по-често има пароксизмални сетивни и двигателни прояви като пароксизмална дизартрия и атаксия, пароксизмална дискинезия или дистония (тонични екстензорни или флексорни спазми), пароксизмална диплопия, парестезии и др. Тези пароксизмални симптоми могат да имитират епилептични пристъпи и трябва да се диференцират от тях (12, 14).

Редица проучвания показват по-голяма честота на ЕП при болните от МС в сравнение с общата популация и са в подкрепа на схващането, че не се касае за случайно съвпадение на двете заболявания (3, 4, 5, 7, 8, 10, 11). В сравнение с другите клинични прояви ЕП са сравнително редки при МС - от 1,1 до 8% (3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 14). У нас Б. Йорданов и сътр. откриват само 5 болни с епилепсия от общо 815 болни с МС (0,6%), като това е една от най-ниските честоти на ЕП при МС (1). При повечето пациенти ЕП се появяват след поставяне на диагнозата МС (5, 14). Обикновено ЕП се извяват при пристъп на МС (14). При една част от пациентите епилептичните пристъпи са първа проява на МС (7, 11, 14) и в тези случаи за МС като възможна причина на пристъпите се мисли сравнително рядко.

С въвеждането на МРТ се установи корелация между епилептичните пристъпи и кортикална и субкортикална локализация на плаките, асоциация на епилептичните пристъпи с плаки във фронталния или темпоралния лоб, обратно развитие на епилептичните пристъпи след лечение с кортикостероиди и др. (6, 10, 11, 12, 15).

При МС са описани както генерализирани, така и парциални пристъпи с или без вторична генерализация (5, 6, 7). По-рядко се наблюдават комплексни парциални пристъпи. Описани са също абсанси (2), *epileptia partialis continua*, фокален или генерализиран епилептичен статус (4, 9, 11). При част от пациентите типът на ЕП се променя в хода на болестта (3). Интерикталната ЕЕГ е нормална в 1/3 от случаите, а при останалите се описва абнормна ЕЕГ по-често с фокална бавновълнова активност и по-рядко с пароксизмална активност (3, 5, 7). Установена е и корелация между абнормностите в ЕЕГ и появата на нови и контрастиращи се кортикални и субкортикални лезии на МРТ (6, 10, 11, 12, 13, 15).

Патофизиологията на епилептичните пристъпи при МС не е изяснена (10, 12, 14). Докато причината на пароксизмалните сетивни и моторни прояви е ефантична трансмисия между демиелинизираните аксони, спонтанна или механосензитивна ектопична генерация на импулси, в епилептогенезата при МС се обсъждат също така подобни механизми, участие на възпалителните медиатори, на мозъчния оток и др.

Целта на проучването е да се уточни честотата и вида на епилептичните пристъпи при болни с МС, вре-

мето на поява на епилептичните пристъпи в хода на МС, клиничните особености на МС и на епилептичните пристъпи, както и да се направи опит за корелация между епилептичните пристъпи и локализацията на плаките на МРТ.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Проучени са ретроспективно ИЗ на 200 болни със диагноза МС, хоспитализирани в клиниката за периода 2000 -2002 год. Диагнозата при болните е поставена на базата на клиничните критерии (повече от 2 пристъпа или прогресивно протичане над 6 месеца, клинични данни за поне 2 огнища или 1 огнище и друго от допълнителните изследвания), на данните от ликворното изследване за наличие на олигоклоналност (ОК) или повишени гамаглобулини и имуноглобулини. При всички болни диагнозата е потвърдена с МРТ. С комплексното изследване на болните, включващо и неврофталмологично, отоневрологично изследване и др. са изключени други заболявания, протичащи с подобна клинична картина. Уточнена е и степенята на инвалидизация по Kurtzke - Expanded Disability Status Scale (EDSS). При болните с епилептични припадъци са проведени ЕЕГ и мозъчна картография, както и други изследвания за изключване на други потенциални причини за ЕП. Припадъците са диагностицирани като прости парциални (ППП), комплексни парциални (КПП), първично генерализирани (ПГП) и вторично генерализирани пристъпи (ВГП).

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАИТЕ

Случай 1. ИЗ № 6118/2002. М.Г.К., 22 год. На 18-годишна възраст за пръв път получила генерализиран атоничен припадък със загуба на съзнание и падане, а впоследствие започнала да получава по-чести пристъпи, интерпретирани и лекувани като комплексни парциални. Карбамазепинът се оказал неефективен, а от валпроатите получавала гастроинтестинални странични прояви. Забременяла и родила здраво доносно бебе на фона на терапия с Convulsofin 1000 мг дневно. Шест месеца след раждането получила внезапно изтръпване и слабост в левите крайници, по повод на което са направени ЗЕП и СЕП (абнормни) и МРТ (мултифокални демиелинизиращи лезии). Соматичен статус: астеничен хабитус, артериално налягане 100/60. Неврологичен статус: квадрипирамиден синдром с латентна левостранна хемипареза, хиперрефлексия с патологични рефлеси от групата на Бабински и Росолимо, левостранна хемихипестезия, дисметрия, интенционен тремор, нистагъм, лека атаксия при ходене. EDSS = 3. Изследвания: Кръвна картина и биохимия в референтни стойности. Микротест за луес отр. Серум за HIV отр. Лумбален ликвор: безцветен, еритроцити $297 \cdot 10^6/l$, левкоцити $9 \cdot 10^6/l$, белтък 0.14 g/l, ликворна електрофореза - гамаглобулини леко увеличени, в гама зоната слабо изразена фракция на тясна основа, IgG - 39,6, IgA 2,35, IgM 0 mg/l, албумин 68,5 mg/l. ЕЕГ - краткотрайна пароксизмална активност от остри вълни в предните и темпорални отбеджания по време на ХВ. Приета диагноза: МС - церебростинална форма, пристъпно-ремитентен ход; Квадрипирамиден и координационен синдроми; Симптоматична епилепсия - комплексни парциални пристъпи. Проведено е лечение с метилпреднизолон 5 пъти по 250 мг и Trileptal 3x300 mg дневно.

Случай 2. ИЗ № 6813/2001. Д.Д.П., 26 год. От 1993 год. получава генерализирани тонично-клонични епилептични пристъпи с честота 4-6 пристъпа годишно. Диагностицирана епилепсия - тип гранд мал с неуточнена

етиология и лекувана с карбамазепин и валпроати, а от май, 2002 год. - с Convulex 3x250 mg и Торатах 2x75mg. През 1998 год. е имала загуба на зрението на дясното око, проведена терапия в очно отделение с урбазон, манитол, фезам, витамини. Тогава е направена КТ на орбити - б.о. В края на май, 2001 год. започнала да залита, получила изтръпване в левите крайници, виждала размазано при поглед напред. Поради съмнение за МС е хоспитализирана в клиниката. Соматичен статус - б.о. Неврологичен статус: лезия на п. abducens dex., квадрипирамиден синдром с левостранна латентна хемипареза - хиперрефлексия, положителни Бабински и Росолимо повече в ляво, спастично повишен мускулен тонус предимно в левия крак, координационен синдром - дисметрия, интенционен тремор, груб хоризонтален нистагъм, залита при отворени и затворени очи, сетивен синдром - парестезии и хипестезия с хиперпатия и смутен двумерно-пространствен усет в левите крайници. EDSS = 3. От изследванията: Кръвна картина, биохимия и урина б.о. Серумно ниво на VPA 157 μ mol/l. ЗЕП - забавена и не добре организирана зрителна аферентация повече в дясната хемисфера. МСSEP - подчертано забавена и не добре организирана слухова аферентация на високо стволново ниво. КАТ на главния мозък - б.о. МРТ на главния мозък и цервикалния дял - многобройни хиперинтензни в T2 лезии в бялото вещество на хемисферите особено перивентрикуларно, в corpus callosum, субкортикалното бяло вещество в ляво фронтално, париетално и оперкуларно като тук са засегнати и късите асоциативни влакна, голяма хиперинтензна в T2 лезия в понса с деформация на IV вентрикул, екстензивно засягане на медула спиналис на C2-C3 и C5-C6. Находката отговаря на МС, налице е и туморовидна лезия в понса. EEG - леки неспецифични промени от единични и на групи делта вълни фронтално в ляво. Мозъчна картография - EEG с фонова активност от областта на алфа-, бета- и тета-честотни диапазони, доминираща алфа активност; Умерено изразени дифузни промени от тета ритми, единични остри и делта вълни. Пароксизмална активност - левостранна и генерализирана. Невроофтальмологично изследване: VOD=0,9, VOS=0,9, двустранна интернуклеарна офталмоплегия, супрануклеарна офталмопареза с вертикална погледна пареза. Очни гъна - състояние след ретробулбарен неврит в дясно. Контролно изследване: налице е типичен one and a half-синдром. Контролно изследване - почти напълно нормализирани движения на очните ябълки, лека хипофункция на m.rectus med.oc.sin., up-beat нистагъм при поглед нагоре. Отоневрологично изследване - централен отоневрологичен синдром със засягане на стволново-мозъчни (понс-мезенцефални) структури, най-вероятно при МС, нормален слухов праг двустранно. Невропсихологично изследване - проведено изследване на обема и превключваемостта на вниманието - намалена подвижност, намалена когнитивна и психомоторна бързина. Неврохирург - голяма зона на демиелинизация с мас-ефект или стволоту, за проследяване. Проведена терапия с метилпреднизолон 500 mg, след това с дексаметазон. По време на хоспитализацията е наблюдаван един генерализиран тоничен епилептичен припадък. Изписана с диагноза: МС (вероятна) - цереброспинална форма, пристъпно-ремисентен ход, двустранна интернуклеарна офталмоплегия, синдром "едно и половина", квадрипирамиден, координационен и сетивен синдром, генерализирани тонични пристъпи.

От 04.10.2002 г. не вижда с лявото око, поради което е приета за втори път в клиниката (ИЗ № 11575/2002). Соматичен статус б.о. Неврологичен статус: брой

пръсти пред лявото око, квадрипирамиден синдром - хиперрефлексия, липсват кожни коремни рефлексии, положителни рефлексии на Хофман и Тромнер в дясно, EDSS 6,0 при приемането, при изписването 1,5. От изследванията: ПМК и биохимия в референтни стойности, серумно ниво на VPA 140 μ mol/l при дневна доза депакин 750 mg. EEG - леки неспецифични промени от групи тета вълни в ляво фронтално, иритационни прояви от единични остри вълни със същата локализация. Продължителен EEG запис - EEG от алфа/бета тип с леки към умерено изразени дифузни бавновълнови промени, пароксизмален фокус в ляво централно-темпорално с ипсилатерална ирадиация, пароксизмална активност - променлива левостранно/десностранно и генерализирана. ЗЕП и СЕП - абнормни. МРТ без динамика. Невроофтальмологично изследване: 8.10.2002 - VOD=1,0, VOS - брой пръсти - ретробулбарен неврит в ляво в акутен стадий. 21.10.2002 - брой пръсти на 20 см пред лявото око, абсолютен централен скотом, папила в ляво с дискретна темпорална бледост. 11.11.2002 - VOD =1,0, VOS=1,0. Невропсихолог - концентрация, обем и разпределение на вниманието в диапазона на широка норма. Проведено е лечение с метилпреднизолон 500 mg 5 апликации и нисходяща схема. По време на престоя е наблюдаван генерализиран епилептичен припадък и дозата на депакин е увеличена на 1000 mg дневно (серумно ниво на VPA 624 μ mol/l). Изписана с диагноза: МС (сигурна) - цереброспинална форма, пристъпно-ремисентно протичане, ретробулбарен неврит в ляво, симптомна епилепсия.

Случай 3. И.З. №8721/2002. В.С.С., 33 год. На 27.04.2002 г. получил припадък със загуба на съзнание и конвулсии на крайниците за около 1-2 минути, след припадъка бил сънлив и унесен. Преди припадъка усетил "топли вълни". На 19.05.2002 г. направил втори, по-тежък припадък с инконтиненция. Приет в Неврологична клиника и изписан с диагноза: Вторично-генерализирани пристъпи с неясна генеза. От години употребява редовно 300-400 ml концентрати дневно. Постъпва в клиниката на 18.07.02 г. по повод на изтръпване на левите крайници, слабост в дясната ръка и залитане при ходене от 1 месец. Соматичен статус б.о. Неврологичен статус: хоризонтален нистагъм надясно, лицева хемипареза в ляво, лека локомоторна атаксия, хиперрефлексия в крайниците и коремна арефлексия в дясно с патологични рефлексии от групата на Бабински и Росолимо, левостранна хемипареза. EDSS = 2. Изследвания: ПМК, биохимия и урина в норма. Микротест за луес отр. Лумбален ликвор: еритроцити 1.10^6 /l, левкоцити 5.10^4 /l, белтък 0,32g/l, ликворна електрофореза - гама глобулини леко увеличени със съмнение за олигоклоналност, IgG=61,13, IgA=4,7, IgM=0 mg/l, албумин 151,2 mg/l, микротест за луес отр.. Доплерова сонография на екстра- и интракраниалните съдове б.о. Отоневрологично изследване - централен отоневрологичен синдром с въздействие върху стволномозъчни вестибуларни структури, двустранно симетрично намаляване на слуха със своеобразен (конкавен) ход на аугиметричната крива (стволова патология). ЗЕП - двустранно зрителна аферентация с подчертано удължено проводно време и недобра организация, особено при стимулация на дясното око. МСSEP - двустранно слухова аферентация с леко удължено проводно време и дискретно нарушена организация на високо стволново ниво с превес в дясно. Очни гъна в норма. EEG - изразени дифузни неспецифични промени, пароксизмална активност от остри и бавни вълни с максимум в предните и темпорални отвеждания. МРТ - разгърната картина на демиелиниращ процес, вкл. по

цялото протежение на цервикалния миелон. Проведено е лечение с тегретол 600 мг дневно и урбазон 500 мг през ден. Диагноза при изписването: МС - церебростинална форма, пристъпно-ремитентен ход, сетивен, координационен и лек пирамиден синдроми. Симптоматична епилепсия.

Случай 4. ИЗ №4349/2002. С.К.А., 37 год. От 1 месец има световъртеж, гагене, повръщане, залитане надясно, нестабилност на походката. Няколко пъти падала без загуба на съзнание. Съобщава и за двойно виждане и изтръпване на дясната лицева половина. След лечение с бетасерк и дименхидринат гагенето и повръщането преминали. През последната година е имала около 3 пристъпи с подобен характер, но по-леки, с продължителност около 1 седмица и спонтанно преминаване. Минали заболявания: Преди 4 год. имала припадък със загуба на съзнание. Преди 2 год. също имала подобен припадък. 1996 год. - пластична операция на бюста. Черепномозъчна травма с краткотрайна загуба на съзнание преди 2 год.. Поддържа субфебрилна температура от около 2 години. От дълги години има главоболие, приема флунаризин. Приема в Нервно отделение: КТ на главния мозък б.о., МРТ на мозъка и цервикалния дял: мултиплени и разнокалибрени огнища в бялото мозъчно вещество двустранно паравентрикуларно и субкортикално по конвекситета, в *corpus callosum*, базалните ганглии, *capsula interna* и *corona radiata* (вдясно), в малкомозъчните хемисфери и *p. dentatus*, ствола, краниоспиналния дял и по протежение на цялата шийна медула. Изписана с диагноза Обс. МС. Постъпва в клиниката за диагностично изясняване. Соматичен статус б.о. Неврологичен статус: липсват латентни парези, налице са оживени рефлексии в горните крайници повече в дясно, коремна арефлексия, дисметрия и атаксия предимно надясно при пробата на Ромберг, двустранен хоризонтален нистагъм. Останалият статус б.о. EDSS = 2. Изследвания: HGB 98 g/l, RBC 4,34.10¹²/l, HCT 0,312, MCV 71,7 fl, WBC 11,5.10⁹/l, Fe 6,4 mcmol/l, ЖСК 69, морфология на еритроцити - микроцитоза, анизоцитоза, хипохромия. Хематолог - желязодефицитна анемия, за лечение със сорбифер. ASAT 67, ALAT 63, GGT 63. Гастроентеролог - стеатозен хепатит. Рентгенография на белия дроб - нехомогенно инфилтративно засенчване на лявата гръдна половина, плеврални и плевродиафрагмални сраствания в ляво. Манту 2 мм. ADA в серум 10,3, в ликвор 2,95 U/l (норма). Пневмолог - липсват убедителни данни за белодробна туберкулоза. Лумбален ликвор: еритроцити 64.10⁶/l, левкоцити 23.10⁶/l, белтък 0,33 g/l, албумин 136,2, IgG 96,4, IgA 2,3, IgM 0 mg/l. Ликворна електрофореза - гамаглобулини леко увеличени, в гама зоната добре изразени 2 фракции - олигоклонална хипергамаглобулинемия. Серумна електрофореза нормална, IgG 13,5, IgA 1,62, IgM 1,32 g/l. Серум за HIV отр. HbsAg отр., CMV - IgG и IgM +. ЕЕГ - в по-широки граници нормална за възрастта с леки иритационни прояви от единични остри вълни повече в ляво фронтално. ЗЕП - двустранно зрителна аферентация със забавено проводно време и не добра организация. МСSEP - двустранно слухова аферентация със забавено проводно време и недобра организация на високо стволото ниво в дясно. Невроофтальмологично изследване: VOD и VOS=1,0, периметри двустранно леко концентрично стеснени, очни дъна б.о. Отоневрологично изследване - установява се спонтанна вестибуларна симптоматика с централна генеза, нормален слухов праг. Лечение: урбазон 500 мг 5 пъти, бетасерк, флунаризин, сорбифер. Изписана с диагноза: МС - церебростинална форма, пристъпно-ремитентен ход, дискоординационен

синдром с леки пирамидни белези, симптоматична епилепсия.

Случай 5. ИЗ № 10817/2001. Ю.Х.С., 46 год. Настоящите оплаквания са с над 20-годишна давност, когато след простуда получил изкривяване на лявата лицева половина и силно намаление на зрението на лявото око. Лекуван в болница със значително възстановяване. От около 12 год. има прогресираща слабост на левия, а по-късно и на десния крак и от 7-8 год. ходи с бастун. От няколко години постепенно се затруднили и движенията в ръцете. От около 10 год. получава пристъпи с внезапно усещане на неприятна миризма, до няколко дневно и нощни пристъпи със загуба на съзнание, разхвърляни движения в крайниците и изпускане. От 1991 г. е на лечение с тегретол 600 мг дневно и 1 табл. фенобарбитал вечер, при което не е получавал припадъци. През 1995 г. е хоспитализиран отново, изследван е ликвор - неувеличени, но фрагментирани гама глобулини и лекуван с високи дози урбазон. Соматичен статус б.о. Неврологичен статус: спастична квадрипареза, особено в долните крайници с хиперрефлексия, патологични рефлексии от групата на Бабински и Росолимо, двустранен хоризонтален нистагъм, дизметрия, дизартрия, прояви на ретенция и инконтиненция. EDSS = 6. Изследвания: ПМК, биохимия и урина в норма. Серумно ниво на CBZ 18,21, на PHB 83,75 mcmol/l. Невроофтальмологично изследване: VOD=1,0, VOS=0,04 н.к., периметри вдясно в норма, в ляво - абсолютен централен скотом и леко концентрично стеснение, очни дъна - темпорално бледи папули особено в ляво. Отоневрологично изследване - централен отоневрологичен синдром, нормален слухов праг. ЕЕГ - иритационни прояви в предните и темпорални отвеждания с превес в дясно, единични комплексни остра-спайк вълни със същата локализация. Мозъчна картография: ЕЕГ със смесена активност от областта на алфа, тета и бета честотна ленти, генерализирана пароксизмална активност с париетален максимум. ЗЕП - подчертано забавена и недобре организирана зрителна аферентация с превес в лявата хемисфера. МСSEP - двустранно подчертано забавена и не добре организирана слухова аферентация на високо стволото ниво повече в ляво. МРТ на главния мозък и цервикалния дял - хиперинтензни демиелиниращи пръснати лезии в бялото мозъчно вещество перивентрикуларно и по конвекситета до нивото на U-фибриите, в *corpus callosum*, базалните ганглии, ствола и шийния миелон на нивата на C1-C2 и C3-C4. Проведено лечение с МР 250 мг 5 пъти и антиконвулсанти - тегретол 3 табл. дневно и фенобарбитал 1 табл. вечер. Изписан с диагноза: МС - церебростинална форма, вторично-прогресивен ход. Квадрипареза, координационен, зрителен и тазоворезервоарен синдроми. Парциални и вторично-генерализирани пристъпи.

Случай 6. ИЗ № 6032/1996. Л.А.Б., 48 год. Преди 1 година имала двойно виждане, преминало без лечение за няколко дни. След 1 месец получила световъртеж, гагене, повръщане, залитане, двойно виждане, по повод на което е била хоспитализирана. От 10 дни има нарушение на зрението, смущение в говора, залита надясно. Получава и пристъпи от смущение в говора и "стеснение на съзнанието". От соматичния статус: АН 100/80, 80/50. Неврологичен статус: хиперрефлексия, дисметрия, адиадохинеза, хоризонтален нистагъм, дизартрия, атактична походка. EDSS = 3. От изследванията: ПМК, биохимия и урина в норма. Ликвор: еритроцити 2.10⁶/l, левкоцити 5.10⁶/l, белтък 0,73g/l, електрофореза - гама глобулини леко увеличени, IgG 72, IgA 5, IgM 0 mg/l, албумин 384 mg/l. МРТ - хиперинтензни огнища на демиели-

низация около десния страничен вентрикул, базалните ганглии, около IV вентрикул. ЗЕП - забавена и недобре организирана зрителна аферентация по-значимо в дясната хемисфера. СЕП - грубо дезорганизирана и забавена слухова аферентация на високо стволково ниво, по-изразена в ляво. ЕЕГ - неспецифични промени от тета и делта вълни и пароксизмална активност от високи бавни и остри вълни двустранно фронтотемпорално с изразен прееврес в ляво. Мозъчна картография - дезорганизирана основна активност, доминираща тета и остър алфа активност; Полиморфни бавни вълни с максимум дясно фронтотемпорално; Пароксизмална активност със същата локализация. Невроофтальмологично изследване б.о. Терапия: МР 250 мг 5 пъти, тегретол 3x200 мг. Изписана с диагноза: МС (вероятна), цереброспинална форма. Парциални комплексни пристъпи.

ИЗ 11567/2000. Постъпва за втори път по повод на затруднена походка с левия крак. Неврологичен статус: квадрипирамиден синдром с долна лява монопареза, хоризонтален нистагъм, дисметрия, атаксия, инконтиненция на урината, паметови нарушения. EDSS = 4. КТ - изразена корова атрофия. МРТ - разгъната картина на МС. ЗЕП и МССЕП - абнормни. ЕЕГ - б.о. Мозъчна картография - основна активност предимно от областта на алфа и тета диапазона; Епизодична делта активност с фронтален максимум и левостранен прееврес; Пароксизмална активност левостранно с максимум фронтално. Невропсихологично изследване - изразен паметов дефицит. Уродинамично изследване - хиперрефлексия на детрузора. Проведено лечение с МР и гр. Диагноза: МС (вероятна), цереброспинална форма, пристъпно-ремитентен ход.

ИЗ №34/2001. Постъпва за трети път по повод на пристъп с падане в банята, вероятно със загуба на съзнание, последван от сънливост, неконтактност, дезориентираност. Неврологичен статус без промяна в сравнение с предишния престой., изразена демения, EDSS = 6. КТ - изразена корова атрофия, исхемични фокуси в дясно париетално. МРТ - умерено изразена вътрешна и външна хидроцефалия, множество хиперинтенсни лезии субкортикално, в согопа radiata, corpus callosum, перивентрикулярно с тенденция за конфуиране, в базалните ядра, мозъчния ствол, крачетата и хемисферите на малкия мозък; дегенеративни промени на С5-С6 ниво. Очни дъна - дискретна темпорална бледост. Невропсихолог: дълбоко нарушена ориентация и комуникативност, почти пълна липса на спонтанна реч, ехолалия, жаргонофазия, нарушено разбиране на устната реч, запазени елементарни праксисни функции. Психиатър - психоорганичен синдром тип Алцхаймер. Проведено лечение с МР 250 мг, нотропил, бетаферон и гр. без ефект. Изписана с диагноза: МС (вероятна) - цереброспинална форма, пристъпно-ремитентен ход. Психоорганичен синдром.

На табл. 1 и табл. 2 са представени обобщените данни за болните.

ОБСЪЖДАНЕ

Само при 6 болни от общо 200 болни с МС, при които диагнозата е потвърдена с МРТ, се наблюдават епилептични пристъпи (ЕП) - 3%. Тази честота на ЕП при МС е в рамките на съобщената в литературата и е най-близка до тази, установена от Cendrowski и Majkowski, 1972 (17 от 500 - 3%), Kinnunen и Wikstrom, 1986 (21 от 599 - 3,5%), Ghezzi и сътр., 1990 (40 от 2353 - 1,7% и 2,3% при клинично сигурна МС). Установената честота в това изследване от 3% е 5 пъти по-висока от тази в проучванията на Б. Йорданов и сътр., 1989 (1). Вероятно това се дължи на подобрената диагностика на МС с

въвеждането на МРТ. При пациентите с МС и ЕП преобладават пациентите от женски пол (4/6), което може да се очаква; като се има предвид значително по-голямата честота на МС при жените. Възрастта на началото на МС при болните с ЕП се колебае от 17 до 47 години, като при 5 от болните е преди 40 години. При всички пациенти с ЕП и МС болестта е с пристъпно-ремитентен ход, а при 2 болни (на 46 год. и 52 год.) в последствие има вторично прогресиращ ход. При всички пациенти с МС и ЕП е налице характерното съчетание на пирамидна с координационна симптоматика. Освен това се наблюдават: сетивен синдром при 4 болни, неврит на зрителния нерв при 3 болни, очедвигателен синдром при 3 болни (при една пациентка с двустранна интернуклеарна офталмоплегия и синдром "едно и половина"), тазоворезервоарен синдром при 2 болни и дементен синдром при 1 болна. Изразеният психоорганичен синдром в съчетание с коровата атрофия на КАТ и МРТ при тази болна, независимо от наличието на типичните за МС демиелиниращи лезии на МРТ, затрудняват значително диагностичното изясняване. Ликворното изследване при 5 болни с МС и ЕП разкрива увеличение на гама глобулините при всички болни и типичните за МС олигоклонални ивици при 4 от тях. Зрителните и мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали при всички болни са със удължено проводно време и не добра организация.

Епилептичните пристъпи предшестват първите прояви на МС при 4 от 6-те болни с ЕП и МС, като интервалът между появата на ЕП и проявите на МС е от 2 месеца (ВСС) до 5 години (ДДП). При една от болните (ДДП) диагнозата МС се поставя 8 год. след появата на епилептичните припадъци. Други автори също отбелязват, че в значителен процент от случаите епилептичните пристъпи са първа проява на МС (7, 10, 11). Kinnunen и Wikstrom, 1986 съобщават, че ЕП предшестват от 2 до 32 години клиничните прояви на МС в 10/21 пациенти (48%).

Най-често наблюдаваните епилептични пристъпи са генерализираните - при 5 от болните, като при 3 от тях са с тонично-клонични гърчове, а при 1 болна (ВСС) са вторично генерализирани. При 2 болни се наблюдават по два вида припадъци - ГП + КПП и ППП + ГТКП. При болната ЛАБ припадъците се преценяват като КПП с дис фазичен характер. Подобни дисфазични пристъпи при МС се съобщават и от други автори (9, 13). Клиничните особености на пристъпите при болните от МС и наличието на пароксизмална активност на ЕЕГ несъмнено потвърждават техния епилептичен характер. Това е важно при диференциалната диагноза с други пароксизмални неепилептични прояви при МС (12, 14).

Пароксизмална активност на ЕЕГ и/или на мозъчната картография се открива при 5 от 6-те болни. Налице са и дифузни или локални неспецифичните промени и/или иритационни прояви. Абнормната ЕЕГ активност преобладава във фронталните и/или темпоралните отвеждания при всички болни. Тези данни са в съответствие със съобщените в литературата (3, 5, 7).

При болните с МС и ЕП МРТ показва пръснати демиелиниращи лезии с характерната за МС локализация, като при 4 пациенти се откриват и субкортикални плаки. Редица автори установяват корелация между епилептичните пристъпи и субкортикална локализация на плаките във фронталните и темпоралните области (6, 10, 11, 12, 15).

При всички пациенти е проведено лечение с мега дози метилпреднизолон. Антиепилептична терапия е била

Табл. 1. Характеристика на МС и на изследванията

Пациент пол	Възраст	Възраст на началото на МС	Брой пристъпи	Ход	Синдроми	ED SS	ЛН ОК IgG	Абнор мни ЗЕП	Абнор мни СЕП	Абнормна МРТ	Терапия
МГК/ж	22	18	2	ПР	НКС	3	+	+	+	+	MP 250
ДУП/ж	26	17	3	ПР	ЗОПКС	6	-	+	+	+	MP 500 Деха
ВСС/м	33	33	2	ПР	ПКС	2	+	+	+	+	MP 500
СКЛ/ж	37	36	4	ПР	ОПК	2	+	+	+	+	MP 500 субкорт.
ЮХС/м	46	26	1	ВП	ЗПКСТ	6	+	+	+	+	MP 250 субкорт.
ЛАБ/ж	52	47	3	ВП	ЗОПКТД	6	-	+	+	+	MP 250 субкорт.

ПР- пристъпно-ремитентен ход, ВП вторично-прогресивен ход, П пирамиден синдром, К – координационен синдром, З – зрителен синдром, О – очедвигателен синдром, С – стивен синдром, Т тазоворезервоарен синдром, Д – деменсен синдром, ЛН лумбална пункция, ОК олигоклоналност, MP метилпреднизолон, Деха – дексаметазон

Табл. 2. Характеристика на спилептичните пристъпи и на изследванията

Пациент пол	Възраст	Възраст на началото на спилепт. пристъпи	Години след началото на спилепт. пристъпи	Епилепт. пристъпи като начален симптом	Вид на спилепт. пристъпи	ЕНГ – парокси- зъмална активност	Терапия
МГК/ж	22	18	4	да	ГП, КПП	да	СВЗ, VPA, ОХСВЗ
ДДП/ж	26	17	9	да	ГТКП	да	VPA, ТРМ
ВСС/м	33	33	0,25	да	ВГТКП	да	СВЗ
СКЛ/ж	37	33	4	да	ГП?	не	-
ЮХС/м	46	36	10	не	ППП, ГТКП	да	СВЗ, РНВ
ЛАБ/ж	52	48	4	не	КПП	да	-

ГП – генерализиран пристъп, ГТКП – генерализиран тонично-клоничен пристъп, ВГТКП – вторично генерализиран тонично-клоничен пристъп, ППП – прост парциален пристъп, КПП – комплексен парциален пристъп, СВЗ – карбамазепин, ОХСВЗ – оксакарбазепин, РНВ – фенобарбитал, VPA – валпроати, ТРМ – тоширамат

необходима при 5 болни - монотерапия при 3 болни и политерапия при 2 болни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Епилептичните пристъпи може да бъдат начален симптом при МС и единствена клинична изява на пристъп. Установява се корелация между наличието на епилептични пристъпи, пароксизмална активност в предните и темпоралните отвъждания и субкортикална локализация на плаките.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Йорданов Б. Множествена склероза. Медицина и физкулт., София, 1989, 103-104
2. Boley H., Ay H., Saygi S. et al. Late onset absence seizures in multiple sclerosis. Clin. Electroencephalogr., 1995, 26, 124
3. Cendrowski W., Majkowski J. Epilepsy in multiple sclerosis. J.Neurol.Sci., 1972, 22, 389-398
4. Engelsen B.A., Gronning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is prognosis of epilepsy underestimated. Seizure, 1997, 6, 377-382
5. Ghezzi D., Montanini R., Basso R.F. et al. Epilepsy in multiple sclerosis. Europ. Neurol., 1990, 30, 218-223
6. Ghurtabay I.G., Gila L., Morales G. et al. Esclerosis multiple y crisis epilepticas. Rev. Neurol., 2000, 30, 9, 827-832
7. Kinnunen E., Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. Epilepsia, 1986, 27, 729-733
8. Ko D.Y., Lublin F. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis. Epilepsia, 1996,

37, 255

9. Mangueneau F., Honnorat J., Isnard J. et al. Sclerose en plaques et etat de mal epileptique partial nonconvulsif. Neurophysiol. Clin., 1999, 29, 6, 463-472
10. Moreau Th., Sochurkova D., Lemesle M. et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. Epilepsia, 1998, 39, 893-896
11. Sokic D.V., Stojavljevic N., Dralovic J. et al. Seizures in multiple sclerosis. Epilepsia, 2001, 42, 2-9
12. Spatt J., Chaix R., Mamoli B. Epileptic and nonepileptic seizures in multiple sclerosis. J. Neurol., 2001, 278, 2-9
13. Spatt J., Goldenberg G., Mamoli B. Single dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis. Epilepsia, 1994, 35, 1242-1245
14. Tani M., Ransohoff R.M. Seizures in multiple sclerosis. In: Epileptic seizures. Eds: H.O. Luders and S. Noachtar, Churchill Livingstone, New York, 2000, 730-734
15. Thompson A.J., Kermod A.G., Mosley I.F. et al. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1993, 56, 1317-1320

Адрес за кореспонденция:

Университетска неврологична клиника,
Александровска болница, доц. Олга Григорова,
тел. 92-30-665

Оригинални статии

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПРОПОФОЛ ПРИ РЕЗИСТЕНТЕН НА КОНВЕНЦИОНАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ЕПИЛЕПТИЧЕН СТАТУС

В. Платиканов*, Р. Русев, М. Овчаров**, Пл. Божинов.

* КАРИЛ-САРИЛ, **Клиника по Неврохирургия, Първа неврологична клиника
УМБАЛ Плевен

SUMMARY

PROPOFOL INFUSION IN INTRACTABLE STATUS EPILEPTICUS

We report our observation on efficacy and safety of propofol (Diprivan Astra Zeneca) in treatment of intractable status epilepticus. Propofol was administered in ICU by continuous infusion in doses 2-5mg/kg BW/hour in 6 patient who did not respond to standart protocol for SE treatment. All patient were artificial ventilated during infusion. EEG, arterial pressure and HbSaO₂ were monitored. Of 6 patient 1 did not respond to propofol ar any other drug. Of the remainig 5 patients who responded to the therapy 1 died of massive relapse of subarachnoid haemorrhage and 4 recovered were transferred to medical unit. We did not observe any side effects related to the drug infused.

Key words: status epilepticus, propofol.

РЕЗЮМЕ

Авторите представят своите наблюдения при оценка на сигурността и ефективността от приложението на пропофол (Diprivan Astra Zeneca) за лечение в интензивно отделение на неподатлив на обичайната терапия епилептичен статус. Препаратът е прилаган в постоянна инфузия в доза 2-5 mg/kg/h при 6 пациенти, при които обичайният лечебен протокол е бил неефективен. Всички пациенти са били изкуствено вентилирани във времето на инфузията. Проследявани са ЕЕГ, системни артериални налягания и HbSaO₂. При 1 пациент не се постигна лечебен резултат. При останалите конвулсивният статус бе преодолян. Един от тях почина поради рецидив на субарахноидален кръвоизлив, другите бяха преведени в консервативно отделение. Не са наблюдавани странични явления от страна на дихателната и сърдечно-съдова системи, свързани с медикамента.

Ключови думи: епилептичен статус, пропофол.

ВЪВЕДЕНИЕ

Тонично-клоничен епилептичен статус (ЕС) е най-честата спешна ситуация в неврологията. В САЩ това се случва при около 60 000 пациенти годишно (3). Непосредствените рискове и възможните усложнения повишават честотата си на изява съществено, когато времетраенето му надвиши 60 минути. Идеалният медикамент трябва да бъде добре толериран, когато се прилага по венозен път, да няма странични ефекти, касаещи особено кардиоваскуларната и дихателна системи, както и да не повлиява измененията в съзнанието, предизвикани от неврологичната нокса. Това, разбира се, е трудно достижимо. Обичайната лечебна схема включва самостоятелно или в комбинация приложение на бензодиазепини, барбитурати, фенитоин и производни на валпроевата киселина (1). Тя обаче не винаги е ефективна. Рефрактерен на конвенционалното лечение епилептичен статус се дефинира като такъв, който перзистира или се повтаря, независимо от приложението по венозен път на медикаменти, които потискат активността на

мозъчната кора (6). Хирургична интервенция е описан в литературата вариант, но не винаги удачен, технически възможен и приемлив. Пропофол е уникален, небарбитуров анестетичен агент, притежаващ и антиконвулсивни качества. Съобщения на няколко клинични случаи и две малки, отворени и неконтролирани клинични проучвания описват неговата ефективност при лечение на неподатлив на обичайната терапия ЕС (1,2,4,5,8,9). Предимствата му, в сравнение с традиционните барбитурови анестетици включват по-добра кардиоваскуларна поносимост и по-добър фармакокинетичен профил, позволяващ бърза оценка на ефективност и неврологичен статус след приключване на инфузията. Едновременно с това, във фармакологичната му характеристика е включена и възможност за проява на неволни движения или дори епилептиформни гърчове при венозно приложение (7). В предходно наше съобщение ние сме преценили препарат като достатъчно сигурен за управление на амбулаторна анестезия при пациенти с анамнеза за епилепсия (10).

ЦЕЛ

В настоящото съобщение ние представяме нашия опит при използването на пропофол (Diprivan, Astra Zeneca) за лечение на неподатлив на конвенционална терапия ЕС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

За периода 1996 - 2002г в САРИЛ при УМБАЛ Плевен бяха лекувани 6 пациенти с рефрактерен на стандартния протокол (венозно приложение на бензодиазепини, фенитоин, валпроат и барбитурова наркоза) епилептичен статус. Средната възраст на болните беше 34 г (22г - 50 г), 3 от тях бяха жени. При 2 пациенти ЕС беше диагностициран след масивен субарахноидален кръвоизлив (САХ) от руптура на мозъчна аневризма, един беше с вирусен менингоенцефалит. При 2 от случаите се касаеше за дългогодишна вторично генерализирана епилепсия. Случай №6 беше 22 годишна жена, която до този момент не е боледувала от тежко заболяване или такова, което би могло да предизвика конвулсивно състояние. Приложението на пропофол се извършваше през централна венозна линия, в непрекъсната инфузия със скорост между 2 и 5 mg/kg/min, максимално до 10mg/kg/min(пациент №6). Дозата беше титрирана в зависимост от клиничния отговор. Всички пациенти бяха интубирани и поставени на изкуствена белодробна вентилация (ИБВ) в режим IPPV с дихателен обем 8 мл/кг телесно тегло и FiO₂ 35 - 40%. Допълнителна медикация, касаеща мускулна релаксация и толериране на апаратната вентилация не беше прилагана. Мониторинг бяха системни артериални налягания, сърдечен ритъм и HbSaO₂. За времето на инфузията и ИБВ бяха осъществявани тотално парентерално хранене и водно-електролитна субституция, както и патофизиологично и етиологично лечение по стандартни протоколи. Осъществиха се повтарящи се електроенцефалографски

изследвания, преди медикацията и след нейното стартиране. Непрекъснат мониторинг на мозъчната биоелектрична активност не беше технически възможен, поради което ЕЕГ беше осъществявано в първия ден след хоспитализиране в интензивното отделение и след извеждане от него.

РЕЗУЛТАТИ

При един пациент, описан по-горе под №6, ЕС не се повлия дори от прилаганата висока дозировка. Наложено използване на недеполяриращ мускулен релаксант в постоянна инфузия, който блокира мускулната изява на конвулсивното състояние. Гърчовата активност отзвуча спонтанно 35 дни след нейното начало. Пациентката не възстанови съзнание. Клинично се обективизира вегетативно състояние, завършило фатално след 3 месеца. Клинични, параклинични и инструментални методи не насочиха към етиологичен момент на тежкия и рефрактерен на терапия ЕС при нея. Обдукцията обективизира некротични изменения в бялото мозъчно вещество, без възпалителни промени.

При останалите 5 пациенти терапията с пропофол в описаната дозировка имаше антиконвулсивен ефект. Гърчовете преустановиха средно 7 минути след стартиране на инфузията. Максималната продължителност на описаната методика беше 12 дни, при пациент №2 със САХ. Пациент №1 със САХ получи решителна кривоизлива в условията на продължаваща инфузия с пропофол на 4 ден и почина. При пациентите с дългогодишна анамнеза за епилепсия инфузията беше преустановена на 72 час. Те възстановиха съзнание и преминаха на обичайна перорална антиконвулсивна терапия. При пациента с възпалително заболяване на главния мозък инфузията бе преустановена на 8 ден, след което той възстанови съзнание, бе екстубиран и премина на обичайна перорална антиконвулсивна терапия.

Мониторингът на системните артериални налягания регистрира понижаване на систолното средно с 13 mm Hg стълб 10 минути след стартиране на инфузията. Завишаване на скоростта на водно-електролитната субституция и включване на плазмозаменители беше адекватно мероприятие срещу описания хипотензивен ефект.

Сърдечната дейност остана в границите на нормалните ритъм и честота. HbSaO₂ варираше между 97% и 100% при всички пациенти.

ОБСЪЖДАНЕ

Редица съобщения в литературата представят антиепилептичният ефект на пропофола. Едновременно с тях, съществува и информация за неговия епилептогенен ефект от различен тип (4,7,8). Електроенцефалографски записи са анализирани след болусно и продължително приложение на препарата. Оценките насочват към позитивно модифициране на биоелектричната активност на мозъка, дори и във високи дози (8,11), които

в нашата серия случаи се изразяваха в значително ограничаване на генерализираната пароксизмална активност при 2 болни, отсъствие на генерализирана пароксизмална активност веднага след стартиране на инфузията при 4 болни и липса на съществен ефект върху огнищните промени при всички пациенти.

Резултатите от нашият опит, колкото и ограничен да е той, характеризират пропофола като сигурен интравенозен анестетичен агент за лечение на неподатлив на конвенционалната терапия ЕС. Неговите предимства пред традиционните барбитурови препарати са краткотрайното му действие и липса на значимо повлияване на сърдечно-съдовата система, включително хемодинамични нарушения, както и бързо ограничаване на генерализираните пароксизмални промени на ЕЕГ. Пациентите с неконтролируем ЕС в огромният процент от случаите са с контролирана дихателна функция, така, че пропофол позволява и ИБВ без приложение на мускулни релаксанти. Според нас, използването му при рефрактерен ЕС е подходяща алтернатива, особено когато се касае за вторичен такъв, предизвикан от органично мозъчно увреждане.

ИЗВОДИ

Ние считаме, че инфузията с пропофол в анестетични дози е ефективен и сигурен метод при лечение на неповлияващ се от обичайното лечение епилептичен статус.

ЛИТЕРАТУРА

1. Begemann M, Rowan AJ, Tuhim S. Treatment of refractory complex-partial status epilepticus with propofol: case report. *Epilepsia* 2000;41(1):105-9.
2. Brown LA, Levin GM. Role of propofol in refractory status epilepticus. *Ann Pharmacother* 1998;32(10):1053-9.
3. De Toledo JC, Ramsay RE. Fosphenitoin and phenitoin in patients with status epilepticus: improved tolerability versus increased costs. *Drug Saf* 2000;22(6):459-66.
4. Duvaldestin P. Diprivan and epilepsy. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1994;13:494-7.
5. Hirsch LJ, Claassen J. The current state of treatment of status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2(4):345-56.
6. Ma X, Liporace J, Sperling MR. Neurosurgical treatment of medically intractable status epilepticus. *Epilepsy Res* 2001;46(1):33-8.
7. Makela JP, Ivanainen M, Pieminkeroinen IP. Seizures associated with propofol anesthesia. *Epilepsia* 1993;34(5):832-5.
8. Mazzarino A, De-Maria G, Candiani A. Effects of propofol in patients in status epilepticus of various origin. *Minerva Anesthesiol* 1994;60(11):681-5.
9. Melloni C, Fusari M, Scesi M, Franzoni E, Marchiani V. The use of propofol in status epilepticus. *Minerva Anesthesiol* 1992; 58(9):553-6.
10. Platikanov V, Rouseff R, Kolarov G, Maneva N. Propofol as a day-case anaesthesia in patients with history of epilepsy. *Proceedings of the 9th European congress of Intensive Care Medicine*, ed D. Benett, 1996 pp 125-8.
11. Smith M, Smith SJ, Scott CA. Activation of three electrocorticogram by propofol during surgery for epilepsy. *B J Anaesth* 1996;76(4):499-502.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Вилиям Платиканов, г.м.

САРИИ

УМБАЛ Плевен ЕАД

Ул. Георги Кочев 8

5800-Плевен

Тел: 064 427 225

e-mail: vplat@yahoo.de

Оригинални статии

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ОТ ЛЕЧЕНИЕ С BETAFERON ПРИ БОЛНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

М.Манова*, И.Костадинова**

Т.Василева*, А.Тренова*

*МБАЛ " Свети Георги" Клиника по Неврология

** ВМИ гр. Пловдив, Катедра по Фармакология Клинична фармакология и Лекарствена токсикология

SUMMARY

ADVERSE EVENTS IN BETAFERON TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

M. Manova MD, I. Kostadinova MD,

T. Vasileva MD, A. Trenova MD

A prospective, non-randomized, open study of Adverse Events (AE) in treatment of Relapsing- Remitting Multiple sclerosis (RRMS) patients with Betaferon was performed. The purpose was to evaluate the AE that appeared up to the 6th month since the start of the treatment, and the effect of different therapeutic methods. A total number of 35 patients (22 women, 13 men), eligible according to the requirements for Betaferon treatment with average age of 35,97±1,6 years were studied. Betaferon 8 MIU was applied Sub cutaneously in the morning in the following patterns: 1st week - three applications - 25% of the daily dose, 50% of the daily dose, daily dose 8 MIU; from 2nd week to the end of the first month - three applications per week, 8 MIU each; from the 2nd onward - regular applications of 8 MIU day on/ day off. In accordance of the AE that appear Paracetamol, Ibuprofen, Trental, Prednisolone alone and in combination were applied. The indexes that were monitored were: Expanded Disability Status Scale /EDSS/, ASAT, ALAT, Blood tests, flu-like symptoms before and at the end of 1st, 3rd and 6th months since the start of the treatment. A lower relative ratios of the local reactions /42,85%/ and flu-like symptoms /60%/ in comparison to other surveys were found, most likely in concordance with patient education, the gradual Betaferon dose increase and the symptomatic treatment. In 8 cases /22,85%/ worsened neurological symptoms were detected and the latter were treated with Trental, Prednisolone, Paracetamol alone and in combination. A significant correlation between the length of the treatment with Betaferon and the increase in hepatic enzymes compared to their levels at the start of the study was found. / ASAT $r = 0.386^*$, $r = 0.493^{**}$, $r = 0.660^{**}$; ALAT $r = 0.378^*$, $r = 0.313$, $r = 0.524^{**}$ / $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$ /

Our data confirm the susceptibility of the AEs to different symptomatic treatment procedures and their tendency of regression.

Key words: Relapsing-Remitting, Multiple Sclerosis, Betaferon, Adverse Events

РЕЗЮМЕ

Проведено е проспективно, нерандомизирано, открито проучване на нежелани лекарствени реакции /НЛР/ от лечение с Betaferon при пациенти с пристъпно ремитираща множествена склероза /ПМС/. Целта е да се оценят НЛР до 6-я месец след началото на лечението с Betaferon и ефекта от прилагане на различни лечебни методи. Изследвани са 35 болни, отговарящи на приетите критерии за лечение с Betaferon /22 жени, 13 мъже/ на средна възраст 35,97 ± 1,6. Betaferon 8 MIU се прилага подкожно, сутрин, при следния режим: 1-ва седмица три апликации - 25% от дневната доза, 50% от дневната доза, дневна доза 8 MIU; от 2-та седмица до края на първия месец - 3 пъти седмично по 8 MIU; от 2-я месец - редовна апликация през ден по 8 MIU. Според вида и про-

дължителността на НЛР се прилагат Paracetamol, Ibuprofen, Trental, Prednisolone - самостоятелно и в комбинация. Изследват се: Expanded Disability Status Scale /EDSS/, ПМК, ДМК, ASAT, ALAT, грипозодобни признаци преди и на края на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец от лечението. Установява се по-нисък относителен дял на местните реакции /42,85%/ и грипозодобните признаци /60%/ в сравнение с други наблюдения, вероятно във връзка с обучението на пациентите, титриращият курс с Betaferon и симптоматичното лечение. При 8 болни /22,85%/ се обективизират влошени неврологични признаци, третирани с Trental, Prednisolone, Paracetamol - самостоятелно и в комбинация. Регистрира се значимата корелационна връзка между срока на лечение с Betaferon и повишението на чернодробните ензими в сравнение с изходните стойности. / ASAT $r = 0.386^*$, $r = 0.493^{**}$, $r = 0.660^{**}$; ALAT $r = 0.378^*$, $r = 0.313$, $r = 0.524^{**}$; / $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$ /

Нашите данни потвърждават обратимостта на НЛР и ползата от прилагане на коригиращи лечебни методи.

Ключови думи: множествена склероза, пристъпно ремитентен ход, Betaferon, нежелани лекарствени реакции.

Множествената склероза /МС/ е прогресиращо имуно заболяване, при което се провежда продължително лечение с патогенетично ефективни препарати.

Betaferon/ Betaseron/ е първият медикамент, който промени естествения ход на болестта. Контролирани клинични наблюдения установяват дозозависима клинична ефективност и нежелани лекарствени реакции /НЛР/. Ранните НЛР, до шестия месец след началото, най-често са с преходен характер. Описват се: реакция на мястото на инжектиране /80-85%/; грипозодобни признаци /76%/; тахикардия /8%/ . По-рядко се установяват: анемия, повишени стойности на чернодробни ензими /ASAT, ALAT/, влошаване на стари неврологични признаци. /2,3,5,6,8/

За контролиране на нежеланите последици F. Munschauer и съавт., 1997 год. предлагат терапевтичен алгоритъм, D. Paty и съавт., 1999 год. препоръчват титриране на дозата до втория месец след началото. Периодичният контрол и коригиращите тактики стесняват спектъра от отрицателни последици и намаляват "цената на лечението". /4,6,7,9/

ЦЕЛ

Да се изследват НЛР до шестия месец от лечението с Betaferon и да се оцени ефектът от прилагане на коригиращи лечебни методи.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

В условията на открит клиничен опит се изследват 35 болни - 22 жени /62.85%/ и 13 мъже /37.15%/ на средна възраст 35.97 ± 1.6. Всички пациенти са с клинично сигурна Множествена склероза /МС/ по критериите на Poser, цереброспинална форма, потвърдена от магнитно-

резонансна томография, пристъпно-ремитентен ход, степен на неврологичен дефицит 2.0 - 5.0 по Kurtzke, Expanded Disability Status Scale /EDSS/ и отговарят на приетите критерии за лечение с Betaferon. Терапията започна в стационарни условия, в Клиниката по обща неврология към МБАЛ "Св. Георги", гр. Пловдив, между месец септември 2000 год. и месец февруари 2001 год.

ЛЕЧЕБЕН МЕТОД

Betaferon 8 MIU - подкожни апликации, сутрин, през ден, при следния дозов режим: първа седмица, три апликации с титриране на дозата - 25% от дневната, 50% от дневната и дневна доза 8 MIU; от втората седмица до края на първия месец - три апликации седмично, дневна доза; след втория месец - редовни апликации през ден, дневна доза.

МЕДИКАМЕНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЛР

Paracetamol - таблетки по 500mg, в деня на инжектирането на Betaferon, 2 часа преди, 2 часа след апликацията и 1 таблетка вечер.

Trental - таблетки с удължено действие по 400 mg, дневна доза 800 - 1200 mg, на два приема.

Prednisolone - таблетки по 5 mg, перорално, през ден от 40 mg, нисходяща схема с 10mg седмично.

Baclofen - таблетки по 10 mg, три пъти дневно по 5 mg, възходяща схема до постигане на ефект.

Ibuprofen - дражета по 200 mg, дневна доза 400mg, на два приема.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

Изследвани са: пълна кръвна картина/ ПКК/, диференциална кръвна картина /ДКК/, аспарат и аланинтрансаминаза /ASAT, ALAT/ - преди лечение, на края на първи, трети, шести месец от лечението; при отклонение от нормата веднъж на две седмици.

За проследяване динамиката на контролираните показатели болните се разпитват ежедневно в стационарни условия, два пъти месечно от лекар по време на амбулаторния контрол и един път месечно се посещават от медицинска сестра.

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са обработени чрез статистическа програма SPSS 8.0. Използвани са алтернативен, вариационен и корелационен анализ, степен на значимост $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

На табл. 1 е представена честотата на контролираните показатели преди, на края на първи, трети и шести месец от лечението с Betaferon./ табл.1/

След едномесечно лечение с най-висока честота е повишената телесна температура - 60%, следвана от отпадналост, умора - 54,28%, зачервяване на мястото на инжектиране - 42,85%. При 8 пациенти /22,85%/ на фона на грипозодобните прояви се установи влошаване на един или повече неврологични признаци - пирамидни, зрителни, сетивни. След тримесечно лечение се регистрира рязко намаление на относителния дял на показателите с най-висока честота след едномесечно лечение и се задържа относителният дял на местните реакции. Особен интерес представляват двама пациенти / 5,71%/ с персистиращо влошаване на пирамидната и сетивна субкали на фона на грипозодобни признаци. След шестмесечно лечение е ниска честотата на болки в мускули и стави, отпадналост, умора. Грипозодобните признаци се оценят като симптомокомплекс, който включва повече

от две от следните прояви: миалгия, артралгия, отпадналост /умора/, главоболие и повишена температура.

На фиг.1 е показано статистически значимо понижение на относителния дял на симптомокомплекса след три и шестмесечно лечение в сравнение с резултатите след едномесечно лечение ./ $t = 3.59$, $p < 0.01$, $t = 3.97$, $p < 0.01$./ (фиг. 1)

На табл. 2 са представени промени на клиничко-лабораторни показатели в края на първи, трети и шести месец след началото на курса./ табл.2/

Установява се тенденция за повишение на чернодробните ензими, лимфоцити, тромбоцити, представена на фиг. 2. (фиг. 2)

Представлява интерес сигнификантната корелационна връзка / * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ / между срока на лечението и промените на чернодробните ензими /ASAT $r = 0.386^*$, $r = 0.493^{**}$, $r = 0.660^{**}$; ALAT $r = 0.378^*$, $r = 0.313$, $r = 0.524^{**}$ / , тромбоцитите и хемоглобина / $r = 0.859^{**}$, $r = 0.820^{**}$, $r = 0.712^{**}$ /. Средните стойности на ASAT, ALAT остават в референтни граници, но при двама пациенти показателите се повишиха три пъти над нормата през трети и шести месец след началото на курса.

През наблюдавания период са установени различни констелации от НЛР и са приложени различни коригиращи подходи. При пациентите с трикратно повишение на чернодробните ензими се проведе редукция на дневната доза с 50% и на апликациите до три пъти седмично през ден за срок от месец. Показателите се нормализираха и курсът продължи при обичайния режим на дозиране.

На табл.3 и 4 са представени лечебни методи в зависимост динамиката на грипозодобните симптоми и влошената неврологична симптоматика./ табл. 3/

При шест случая с преходни прояви до 24 часа се приложи Paracetamol в дневна доза 1.5 g.; при десет случая с прояви, задържащи се до следващите апликации се комбинира Paracetamol 1,5 g. с Ibuprofen в дневна доза 400 mg. През срока на лечение със симптоматични средства оплакванията отзвучаха. /табл.4/

При шест случая с преходно влошаване до 24-я час се назначи Paracetamol, дневна доза 1,5 g., комбиниран с Trental, дневна доза 800-1200 mg, за срок от месец. При двама пациенти с персистиране на симптоматиката в продължение на седмица се проведе титриране на дозите и апликациите с Betaferon, комбинирано лечение Prednisolone и Trental в продължение на месец. Оплакванията се овладяха и курсът продължи при обичайния режим на приложение.

ОБСЪЖДАНЕ И ИЗВОДИ

При настоящето проучване, както и при други се установи различен профил на НЛР. Грипозодобните прояви са с по-ниска честота в сравнение с данни от други наблюдения. Считаме, че този резултат се дължи на коригиращата тактика. Установихме нисък дял на местните реакции, вероятно във връзка със стационарния режим и обучение на пациентите и амбулаторния контрол от лекар и медицинска сестра. Не открихме по-рядко описвани НЛР като анемия, депресия и суицидни мисли, но наблюдаваният период е кратък. Причинно-следствената връзка между срока на лечението и промените на клиничко-лабораторни показатели индицира периодичното им контролиране за превенция на нежелани действия, налагащи прекъсване на курса ./4/ Приложихме различни коригиращи подходи за редукция на НЛР. Смисълът на титриращата тактика е да подобри поносимостта към препарата без да промени съществено биологичната активност. Избраният режим - три пъти

Табл. 1 Нежелани лекарствени реакции от лечение с Betaferon при болни с множествена склероза

Нежелани лекарствени реакции	Срок на лечение					
	1-ви месец		3-ти месец		6-ти месец	
	Брой болни	%	Брой болни	%	Брой болни	%
Повишена температура 37.2-38.4° C	21	60	1	2,86	0	0
Главоболие	5	14,28	0	0	0	0
Миалгия/ артралгия	7	20	4	11,43	2	5,71
Отпадналост/ умора	19	54,28	2	5,51	2	5,71
Зачервяване на мястото на инжектиране	15	42,85	14	40	10	28,57
Пекроза	-	-	-	-	-	-
Влошаване на стари признаци	8	22,85	2	5,71	0	0
Диспнея	1	2,86	0	0	0	0
Тахикардия	1	2,86	0	0	0	0

Фиг. 1 Проследяване на болни с грипозен симптомокомплекс по време на лечение с Betaferon

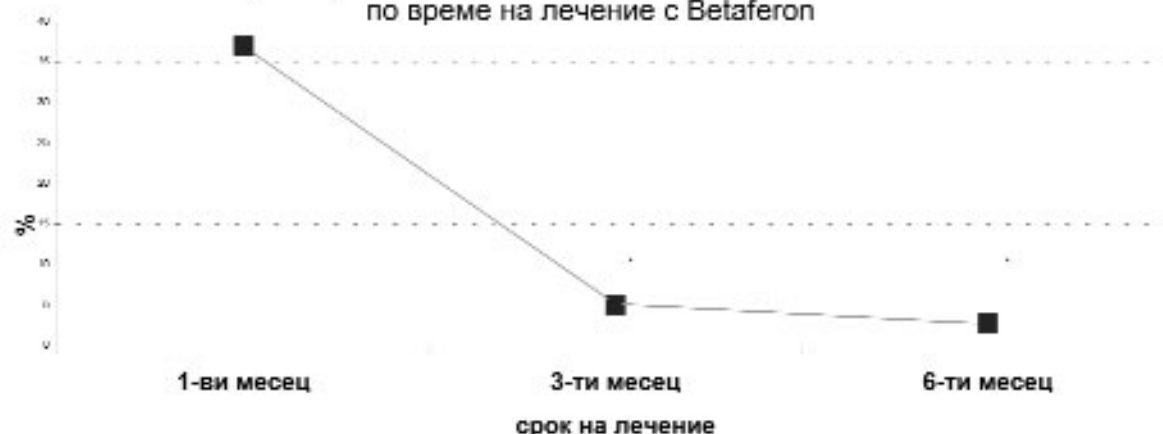


Табл.2 Промени в стойностите на клиничко-лабораторни показатели при лекуваните пациенти

Време	Продължителност на лечение			
	Исходни стойности	1-ви месец	3-ти месец	6-ти месец
	X ± SEM	X ± SEM	X ± SEM	X ± SEM
Хемоглобин	133,14 ± 3,16	131,36 ± 3,21	132,48 ± 3,34	135,1 ± 2,79
Лимфоцити	18,74 ± 3,6	18,78 ± 4,1	21,4 ± 4,9	22,55 ± 4,92
Тромбоцити	195 ± 9,89	224,1 ± 12,42	198,44 ± 9,69	204,66 ± 12,24
ASAT	13,7 ± 1,21	19,78 ± 1,72	27,61 ± 4,1	24,18 ± 1,42
АЛТ	16,78 ± 1,33	22,53 ± 2,95	28,34 ± 4,76	25,29 ± 3,88

Фиг. 2 Промени на чернодробни ензими при лечение с Betaferon

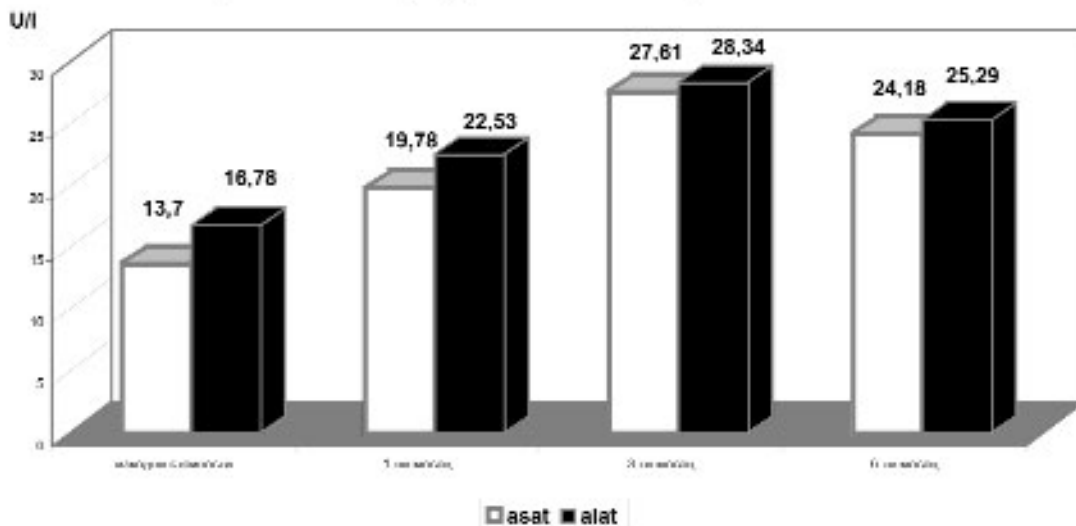


Табл. 3 Приложени лечебни методи според динамиката на грипозните симптоми

Грипоподобни признаци	Преходни до 24-я час		Задържащи се до следващи апликации	
	Брой болни	%	Брой болни	%
Използувани коригиращи подходи Paracetamol, дневна доза 1,5g Срок на лечение 4-6 седмици	6	17,14	-	-
Paracetamol, дневна доза 1,5g и Ibuprofen, дневна доза 400 mg Срок на лечение 4-6 седмици	-	-	7	20

седмично през ден, се основава на данните за интензитет и времетраене на биологични отговори към специфични протеини след субкутанна апликация на Betaferon 8 MIU. Фармакодинамични изследвания установяват значимо повишение на биологичните маркери през втори-трети ден след апликацията и понижение през следващите четири дни. Аргументи за титриране на дозата при започване на курса или поява на отрицателни последици се откриват при клинични изпитания за зависимост между НЛР, доза и телесна маса. /4,7,8,11,12/ Получените резултати - ниска честота на грипозния симптомокомплекс и нормализиране на чернодробните ензими след титриране на дозата и апликациите, потвърждават ползата от коригиращата тактика. При пациентите с влошени неврологични признаци на

фона на грипозни симптоми назначихме патогенетично ефективни средства. Проявите най-често се обсъждат като температурно сензитивни и преходни за 24 часа, но детайлите на механизма остават неизвестни. Отделни експериментални и клинични наблюдения намират връзка на възпалителната констелация с преходна индукция на IL6 и ? IFN. Тази гледна точка изгражда теза за наличие на специфична имунна девиация. В такъв аспект е обосновано приложението на Trental 800-1200 mg дневно, подкрепено от експериментални резултати за инхибиция на IL6, както и от данните на P. Rieschmanne, 1996 год. за значима редукция на грипозните прояви след лечение с Trental. /1,10/ При случаите с персистираща неврологична симптоматика включихме Prednisolone - противовъзпалителен и имуномоду-

Табл. 4 Терапевтични подходи според динамиката на влошените неврологични признаци

Влошени остатъчни неврологични признаци	Преходни до 24-я час		Задържащи се до следващи апликации	
	Брой болни	%	Брой болни	%
Използвани коригиращи подходи				
Paracetamol, дневна доза 1.5g комбиниран с Trental, дневна доза 800-1200 mg, срок 4-6 седмици	6	17,14	-	-
Prednisolone – 40mg, нисходяща схема и Trental дневна доза 800-1200mg, срок на лечение 4 седмици. Betaferon титриращ режим *	-	-	2	5,71

* Титриращ режим с Betaferon: 3 апликации седмично, през ден за 1 месец и редукция на дозата с 50% от дневната доза през първата седмица.

лиращ препарат.

Комплексният анализ на получените резултати обосновава направените изводи:

1. Ранните НАР са обратими.
2. Коригиращите методи редуцират НАР и подобряват поносимостта към препаратите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson, O. Treatment alternatives in relapsing-remitting multiple sclerosis. In: Siva, A., Kesselbring, J., Thompson, A., editors. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. London: Martin Dunitz, 1999: 180-182.
2. Faulds, D., Benfield, P. Interferon beta-1b in multiple sclerosis. *Clin Immunother*, 1, 1994, 1, 79-87.
3. Fillipini, G., Munari, L., Incorvaia, B. et al. Interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet*, 361, 2003, 545-552.
4. Frohman, E., Phillips, T., Kokel, K. et al. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: strategies for optimizing management. *The Neurologist*, 8, 2002, 4, 227-236.
5. Gottberg, K., Gardult, A., Fredrikson, S. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients perceptions of the side effects. *Mult. Scler*, 6, 2000, 5, 349-354.
6. Munschauer, F., Kinkel, K. Managing side effects of Interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*, 19, 1997, 5, 883-

- 893.
7. Paty, D., Hartung, H-P., Ebers, G. et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol*, 6, 1999, 1 suppl, 1-27.
8. Reder, A. Clinical pharmacology of interferon beta-1b and its potential role in multiple sclerosis. *Clin Immunother*, 5, 1996, 1 suppl, 31-38.
9. Rice, G., Ebers, G., Lubbin, F. et al. Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon beta-1b in patients with MS. *Neurology*, 52, 1999, 9, 1893-1895.
10. Rieckmann, P., Weber, F., Gunter, A. et al. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline reduces early side effects on interferon beta-1b treatment in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 47, 1996, 604.
11. The IFN? Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome on the randomized controlled trial. *Neurology*, 45, 1995, 1277-1285.
12. Williams, G., Witt, P. Comparative study of the pharmacodynamic effects of Betaseron and Avonex. *J Interferon Cytokine Res*, 18, 1998, 967-975.

Адрес за кореспонденция:

Д-р М. Манова

гр. Пловдив

Университетска клиника по неврология

Случай МЕНИНГОЕНЦЕФАЛИТ ПРИ БОЛЕН С Q-ТРЕСКА

Кр. Цаловски, И. Петров, К. Костов, Р. Икономов
Клиника по неврология, ЦКБ, Медицински институт-МВР

SUMMARY

Q-FEVER MENINGOENCEPHALITIS

Tsalovski, K., I. Petrov, K. Kostov, P. Ikonov

Q-fever is an anthropozoonosis caused by a Rickettsia named *Coxiella Burneti*. Invading human organism via respiratory tract, it causes an infectious-allergic process with toxic-infectious manifestations and symptoms of affection of lung, circulatory system, liver and nervous system. The disease develops in acute and chronic phase. The nervous system's involvement exhibits a great variety of symptoms of general cerebral damage as well as focal neurological ones. As a rule, they show up during the acute phase of the disease. All manifestation of the disease usually disappear completely.

A case of a 57-years old men afflicted with severe meningoencephalitis against the background of Q-fever is presented.

Pneumonia with fever marked the disease's beginning. Antibiotic therapy administered per os resulted in a 30 days long period of stabilization, which was followed by a gradually developing meningoencephalitis with hemiparesis. In spite of the intensive therapy, including antibiotics, the patient's condition worsened progressively leading into coma and death.

Several features are unusual for the disease in the case presented:

- an extremely accelerated erythrocyte sedimentation rate;
- an extensive inflammatory process affecting the right hemisphere, verified using computed axial tomography, and
- serologic indices that meningoencephalitis developed in the chronic stage of the disease.

Key words: Q-fever, meningoencephalitis, diagnostics, treatment.

РЕЗЮМЕ

Q-треската е зооантропоноза с причинител рикетсията *Coxiella burnetii*. Прониквайки най-често по аерозолен път в човешкия организъм, тя предизвиква инфекциозно-алергичен процес с прояви на токсико-инфекциозен синдром и симптоми от страна на белия дроб, сърдечно-съдовата система, черния дроб и нервната система. Болестта е с остър и хроничен ход на развитие. Пораженията на нервната система се проявяват с разнообразна общомозъчна и огнищна неврологична симптоматика и обичайно претърпяват пълно обратно развитие. Като правило те се изясняват в острия стадий на заболяването.

Представеният клиничен случай на 57 годишен болен с Q-треска развива картината на тежък менингоенцефалит. Клиничната картина започва с фебрилитет и пневмония, последвана от около 30 дневен период на стабилизирани състоянието след проведена перорална антибиотична терапия. Постепенно се развива менингоенцефалитен процес с менингеален, хемипаретичен и възпалителен ликворен синдром, водещ до прогресивно влошаване състоянието на болния до кома и летален изход, въпреки проведената интензивна и антибиотична терапия. Нетипични за болестта в представения случай са трицифрената утайка, КТ данни за обширен възпалителен процес ангажиращ дясната мозъчна хемисфера и серологична находка, която показва че менингоенцефалитът се развива в хроничния стадий на болестта.

Ключови думи: Q-треска, менингоенцефалит, диагноза, лечение.

ВЪВЕДЕНИЕ

Q-треската е зооантропоноза с причинител *Coxiella burnetii*-Gr(-) микроорганизъм от групата на рикетсии, съществуващ в две антигенни форми: фаза 1-слабо вирулентна и фаза 2-силно вирулентна. Източник на заболяването най-често са заразните при ухапване от кърлежи домашни и селско-стопански животни и техните продукти. Основен механизъм на заразяване при човека е аерозоленият. По време на бременност у заразните животни рикетсиите се активират и натрупват в плацентата, родовите пътища и млечните жлези. В процеса на родовия акт образуват се аерозоли, носители на рикетсията, се вдихват от човека(11). Преодолявайки естествените защитни бариери на човека, без да предизвиква локални възпалителни изменения, *Coxiella burnetii* прониква в кръвоносната система на човека и в последствие се натрупва в ретикуло-ендотелната система на вътрешните органи и лимфната система. В човешкия организъм причинителят отделя ендотоксин, водещ до интоксикация и алергизиране. *Coxiella burnetii* проявява тропизъм към ендотела на кръвоносните съдове, причинявайки микро- и тромбобаскулити(1).

Q-треската протича в два стадия - остър и хроничен. В острия стадий най-характерните клинични прояви на болестта са продължителният фебрилитет, бронхопневмонията и грануломатозният хепатит. В хроничния стадий ендокардитът, развиващ се най-често на базата на предшестващо сърдечно заболяване, е основна проява на болестта(11,13). Според Maggie T.J и Raoult D.(11) нервната система се засяга само в острия стадий на заболяването. Неврологичната симптоматика е разнообразна по топика, тежест и ход на протичане и в преобладаващият брой от случаите претърпява пълно обратно развитие.

Представяме случай на болен с Q-треска менингоенцефалит постъпил на лечение в неврологична клиника

при Медицински институт на МВР с фатален ход на развитие и серологични данни за изява на неврологичната симптоматика в хроничния стадий на болестта.

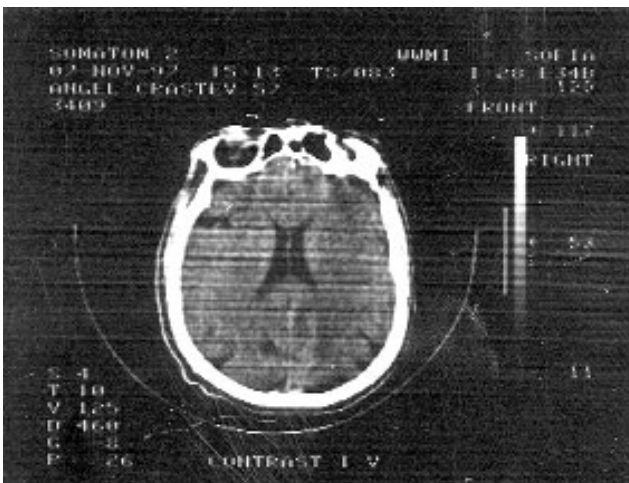
ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Касае се за мъж (А.В.К.) на 57 г., който се хоспитализира на 21.08.1997г. във пулмологично отделение с данни за фебрилитет с десетдневна давност, отпадналост, анорексия и контакт със селско-стопански животни. При постъпването болният е фебрилен- 38,5°C. При първоначалния преглед не се констатира отклонения от страна на белия дроб, сърдечно-съдовата система, бъбреците и коремните органи. Пълната кръвна картина с диференциалното броене е в границите на нормата. Трикратно измереното СУЕ показва трицифрени стойности с максимум-120/130mm Wg. Биохимията, йонограмата, ензимните и хемостатичните показатели са в норма. Общата урина е без особености. Високата утайка наложи активно търсене на неопластичен или възпалителен процес със следните резултати: рентгеноскопията на белия дроб с прицелни графии на двете белодробни основи показва груби хилусни сенки и състен белодробен рисунок в двете основи с маркирана интерлобарна плевра в дясната основа; фиброгастроуоденоскопията с взет биопсичен материал показва данни за хроничен ерозивен гастрит; иригографията е без особености; бронхоскопията с взет материал от бронхиалното дърво и белодробната тъкан е с данни за фиброзни изменения; ехографията на коремните органи е без отклонения в размерите и структурата на черния дроб, галака, бъбреците, простатната жлеза и пикочния мехур. Съществената миелограма е без данни за микробластоза. Хемо- и урокултурите-без растеж на микроорганизми. Mantoux-5mm на 72ч. Серологичните изследвания за HIV, бруцелоза, токсоплазмоза и LE клетъчен феномен са отрицателни. Двукратно се изпрати серум за изследване за Q-треска, чрез реакция свързване на комплекнта(РСК). Първата проба от 23.09.97 показва отрицателен резултат спрямо първата антигенна фаза на причинителя и позитивирание спрямо втората фаза до разреждане 1:40. Втора проба от 9.10.1997 г. е със следният резултат: първа фаза-отр(-); втора фаза-(+) полож. до разреждане 1:80.

По време на престоя в отделението при болния персистира температурата, достигаща своя максимум в следобедните часове до 38°C, придружена от астено-адинамия. Започва се двуседмичен курс на лечение с *сiprofloxacín per os*, при което температурата спада до нормални стойности и общото състояние на болния се подобрява. Пациентът се изписва по негово лично настояване, но с препоръката да продължи лечението в домашни условия с *doxyciclin per os* за период от 3 седмици и последващ контролен преглед. В къщи болният се чувства добре, поради което самоволно решава да не провежда антибиотично лечение. От 30.10 започва ново покачване на температурата, като три дни по-късно тя достига до 39 °C, придружена от главоболие, слабост и изтръпване на левите крайници, което налага повторна хоспитализация на 09.11.1997 в неврологична клиника на същото здравно заведение. При аускултация на белия дроб се чува отслабено везикуларно дишане в двете белодробни основи с дребни влажни хрипове в ляво. Рентгенографията на белия дроб е с данни за пневмоничен процес в двете белодробни основи и средния дял в ляво. При неврологичния статус се констатира левостранна централна хемипареза с ангажиране на *p.facialis* и *p.hypoglossus* в ляво, придружена от повърхностна хеми-

хипестезия при незасегнат вилулитет. Пълната кръвна картина отново не показва отклонения в белия и червен кръвен рег. СУЕ е 60/100mm Wg. Биохимичните резултати са без съществени отклонения от нормата. Фундоскопията е без данни за застои на папилите. Ликворното изследване показва следният резултат: опалесцентен на вид, левкоцити-81.10⁶/l, диференциално броене: сегментоядрени- 0,34, еозинофили- 0,02, моноцити-0,08, лимфоцити-0,56 (40% от които са активирани), еритроцити-72.10⁶/l, общ белтък-3,01g/l, хлориди-118 mmol/l, глюкоза-0,9 mmol/l. Спектрофотометрията е с пик на дълго- и късовълновия билирубин. Отново се изследва серум за Q-треска чрез РСК, с дата 14.11.1997г., който показва повишен титър на антитела спрямо първата и втората антигенна фаза. Компютър-томографията на главния мозък проведен без и с контраст изяви хиподензна зона фронтпариетоокипитално и отчасти темпорално в дясно, отграничаваща се по-ясно от околната тъкан след въвеждане на контрастната вещество, но без това да доведе до промяна в плътността. (фиг.1)

Фигура 1



С оглед състоянието на болния се назначи chlorocid- i.m., igrason i.v. и допълнителна симптоматична и укрепваща терапия. Въпреки това настъпи влошаване в състоянието на болния, изразяващо се в покачване на температурата до 40°C, развитие на двустранна бронхопневмония; огнищата неврологична симптоматика се разшири с оформянето на белези на менинго-радикулярно дразнене, разви се квадрипареза до плегия за левите крайници съпроводена със задълбочаващи се количествени промени на съзнанието до кома. Болния се превежда в интензивно отделение и поставя на изкуствена белодробна вентилация като хлороцидът се заменя с вибрамицин венозно. Въпреки интензивно лечение при явления на дифузен мозъчен оток, септична температура и задълбочаваща се дихателна и сърдечно-съдова недостатъчност болният направи екзитус леталис.

ОБСЪЖДАНЕ

Q-треската е относително доброкачествено протичащо заболяване. В острия стадий тя протича с неясен фебрилитет, астено-адинамичен и анорексичен синдром и бронхопневмония със типична дисоциация между оскъдната физикална белодробна находка и рентгеновия образ с пръснати облаковидни сенки. Съчетанието на менингоенцефалит и бронхопневмония е твърде suspectно за Q-треска. Нервната система се засяга рядко, клинично

представяйки се с полиморфна симптоматика. Главоболието е най-честият и персистиращ симптом(11). Описани са случаи с лезии на черепно-мозъчни нерви(5), церебелити(14), менингоенцефалити (3,4,6,7,8,9), психотични състояния(15), генерализирани епилептични припадъци и демиелинизираци полирадикуло-неврити(2). Неврологичната симптоматика има тенденция към регресия и в преобладаваният брой от случаите до пълно клинично възстановяване на заболяването(10). Диагнозата се потвърждава със серологични методи, най-използвани от които са РСК и индиректната имунофлуоресценция. При РСК се изследват двете антигенни фази на причинителя, като в острия стадий титъра на антителата се повишава спрямо втората фаза а в хроничния-спрямо първата антигенна фаза. Средство на избор при лечението на Q-треската са тетрациклините, квинолоните, рифампина, и хлорамфениколите.

В представения случай болестта дебютира с типичните белези на фебрилитет, астено-адинамия и липсата на възпалително огнище, активно търсено с инструментални методи на изследване. В този стадий болния е без оплаквания от страна на нервната система. Серологичното изследване показва, че болестта се намира в острия си стадий. След едномесечен период на стабилизиране в състоянието на болния следва нов пристъп на болестта с картината на бронхопневмония и менингоенцефалит, обективизиран с ликворното изследване и КТ. Нехарактерно за болестта в конкретния случай е прогресивното задълбочаване на неврологичната симптоматика въпреки антибиотичната и интензивна терапия; трицифрените стойности на СУЕ и серологичната констелация.

Прогресирацията неблагоприятен ход на болестта контрастира със съобщения за „доброкачествения“ ход на болестта(4). В представения от нас случай считаме, че този развой на болестта се дължи на силно снижени имунитет на болния и отпук тезата, че менингоенцефалитът причинен от *Coxiella burnetii* може да претърпи обратно развитие с или без активно лечение вкл. антибиотично за спорна. Трицифрената утайка, документирана още в острия стадий, също не е типичен белег на Q-треската. Това предизвиква диагностични затруднения при първата хоспитализация, което разшири обсега на изследванията в насока на активно търсене на възпалително огнище или неопластичен процес. Серологичната находка при повторната хоспитализация е с данни за наличие на антитела спрямо първата антигенна фаза на причинителя, което се разминава със преобладаващите описания и твърдение, че неврологичните прояви се срещат само в острия стадий на болестта(11). Cameron и съпр. съобщават за случай на Q-треска енцефалит със серологична данни, говорещи повече за хроничен, отколкото за остър стадий на болестта(3). Компютър-томографската находка с данни за хиподензитет, визуализиращ ангажирането на бялото мозъчно вещество, корелира със съобщението на Gomez-Aganda и съпр.(8), но в представения от нас случай имаме засягане на обширна зона само в дясната мозъчна хемисфера, което предизвиква първоначално диференциално-диагностични затруднения с исхемичен мозъчен инсулт. Хиподензната зона, обаче, не кореспондира с разпределението на мозъчно-съдовото кръвоснабдяване. Ликворният резултат е с данни за възпалителен процес и е съпоставим с този изнесен от Dapo и съпр.(4). Поради категоричния отказ на близките, за съжаление не можа да се осъществи патологично-анатомично обследване, което несъмнено би хвърлило повече светлина върху съдовите и паренхимни промени на главния мозък при Q-треска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Q-треската е ендемично заболяване с добра прогноза при своевременно проведено лечение. Пропуснатата диагноза или неефективното лечение могат да доведат до тежки органни усложнения, водещи до инвалидност на болните и дори до смърт, както е в представения случай. Менингоенцефалитът, причинен от *Coxiella burnetii*, е рядко усложнение на Q-треската, изискващо ранна диагноза и активна антибиотична и симптоматична терапия. Насочващи за диагнозата са контактът с домашни или диви контаминирани животни и съчетанието на бронхопневмония с менингеален и огнищен неврологичен синдром. Реакция свързване на комплемент и индиректната имунофлуоресценция са методи на избор за поставяне на диагнозата. Вероятността неврологичната симптоматика да се изяви в хроничния стадий на Q-треската е открита тема за бъдещи клинични наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алаязован Д. Q-треска. В: Инфекциозни болести, под ред. на И. Диков., второ преработено издание, София, издателство „Знание“, 1998, 134-136
2. Bonetti B., Monaco S., Ferrari S., Tezzon F., Rizzuto N. - Demyelinating polyradiculoneuritis following *Coxiella burnetii* infection (Q-fever). *Ital J Neurol Sci*, 1991, 12, 415-417
3. Cameron D.A., Freedman A.R., Wansbrough-Jones M.H. - Q-fever encephalitis. *J Infect*, 1990, 20, 159-162

4. Dano P., Gayraud D., Martet G., Drancourt M., Raoult D. - Meningoencephalitis caused by *Coxiella burnetii*. *Rev Neurol (Paris)*, 1990, 146, 8-9, 511-513
5. Deller M., Streiff E.B. - Nevrite retrobulbaire et fièvre Q. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1956, 69, 309-14
6. Drancourt M., Raoult D., Xeridat B., Milandre L., Nesri M., Dano P. - Q fever meningoencephalitis in five patients. *Eur J Epidemiol*, 1991, 7, 134-138
7. Ferrante M.A., Dolan M.J. - Q fever meningoencephalitis in a soldier returning from the Persian Gulf War. *Clin Infect Dis*, 1993, 16, 489-496
8. Gomez-Aranda F., Diaz J.P., Acebal M.R. - Computed tomographic brain scan findings in Q fever encephalitis. *Neuroradiology*, 1984, 26, 329-332
9. Guerrero M., Gutierrez J., Carrero C., Gonzalez-Maldonado R., Maroto C. - Acute meningoencephalitis as the sole manifestation of Q fever. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis*, 1993, 12, 1, 35-37
10. Marrie T.J. *Coxiella burnetii* (Q-fever). In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995, 727-735
11. Marrie T.J., Raoult D. - Rickettsial Infections of the central nervous system. *Seminars in neurology*, 1992, 12, 3, 213-224.
12. Marrie T. J. - Pneumonia and meningo-encephalitis due to *Coxiella burnetii*. *J Infect*, 1985, 11, 59-61
13. Raoult D., Levy P.Y., Harle J.R., Etienne J., Massip P., Goldstein F., Micoud M., Beytout J., Gallais H., Remy G. - Chronic Q fever: diagnosis and follow-up. *Ann N Y Acad Sci*, 1990, 590, 51-60
14. Sawaisi Y., Takahashi J., Hirayama Y., Abe T., Mizutani M., Hirai K., Takada G. - Acute cerebellitis caused by *Coxiella burnetii*. *Ann Neurol*, 1999, 45, 124-127
15. Schwartz R.B. - Manic psychosis in connection with Q fever. *Br J Psychiatry*, 1974, 124, 140-143

Адрес за кореспонденция:

Кр. Цаловски. Клиника по неврология,
ЦКБ, Медицински институт-МВР, бул. Скобелев 79,
София, тел. 9827 31 19

Случай

GUILLAIN-BARRÉ СИНДРОМ ПРИ ПАЦИЕНТ С ХЕРОИНОВА ЗАВИСИМОСТ.

Я. Христов, Ц. Цанкова, П. Стаменова, М. Даскалов, Е. Ваврек, М. Драгиев, И. Стайков,
Д. Атанасова, Т. Стефанов
Медицински университет, МБАЛ "Царица Йоанна" - София, Клиника по Неврология

SUMMARY

GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN A PATIENT WITH HEROIN ABUSE

I.Hristov, Ts.Tsankova, P.Stamenova, M.Daskalov, E.Vavrek, M.Dragiev, I.Staikov, D.Atanasova, T.Stefanov

The Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an acute or subacute form of autoimmune polyradiculoneuropathy characterised by tendon and periosteal areflexia, flacid paralysis, non-persistent sensitivity disorder and protein-cellular dissociation in the liquor.

Drugs addiction is in a relation to the etiology of the disease.

We present a case of a thirty years old man, treated for six months in the "Queen Joanna" University Hospital, who suffered from GBS subtype AMSAN and who had an anamnesis for a heroin abuse for ten years.

The patient was treated with immunomodulating therapy (Immunovenin). A full recovery of the paralytic syndrome was observed on the XVth month from the onset of the symptoms of the disease. The heroin addiction in this case is a possible predisposing factor for the development of GBS.

Key words: Guillain-Barré, Immunovenin, heroin, therapy

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Гилен Баре (СГБ) е остра или подостра аутоимунна полиневропатия, която се характеризира със сухожилна и нагкостна арефлексия, вяли парализи, непостоянно нарушение на сетивността и белтъчно-клетъчна дисоциация в ликвора.

Към етиологията на заболяването има отношение и употребата на наркотици.

Представяме тридесет годишен мъж, лекуван шест месеца в Университетска Болница "Царица Йоанна" с диагноза СГБ, вариант остра моторно-сензорна аксонална невропатия (ОМСАН) и данни за десетгодишна употреба на героин.

На пациента е приложена имуномодулираща терапия (Имуновенин). Наблюдавано беше пълно обратно развитие на паретичния синдром на петнадесетия месец от началото на заболяването. Употребата на героин в случая е възможен предразполагащ фактор за развитието на СГБ.

Ключови думи: Гилен-Баре, имуновенин, героин, терапия

Синдромът на Гилен-Баре е остра или подостра аутоимунна полиневропатия, характеризизираща се с вяли парализи, непостоянно нарушение на сетивността и

белтъчно-клетъчна дисоциация в ликвора.(3)

Честотата на заболяването е между 1 и 1.5 случая на 100 000 души. Наблюдават се два възрастови пика - 15-35 години и 50-75 години.(1,3)

В голям брой от случаите заболяването се предшества от инфекции с *Streptobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, CMV, EBV. Към етиологията имат отношение и неоплазми, саркоидоза, ваксинации, бременност, автоимунни заболявания, употреба на героин.(1,3)

В приетата автоимунна патогенеза на заболяването се отчита ролята на Т-клетъчния и хуморалния имунитет. Заболяването се разделя на няколко подтипа по клинични и ЕМГ критерии. Клиничната картина се характеризира с вяли парализи, арефлексия, сетивни нарушения. Около 10-20% достигат до апаратна вентилация. Основните насоки в патогенетичното лечение на СГБ са вливането на имуновенин (до 2 g/kg), плазмазамяване. Важно място в поведението заемат изкуствената белодробна вентилация (ИБВ), профилактика на емболизма и на други възникващи усложнения.(1,3,4)

Описание на случай :

Представяме тридесет годишен мъж, който е лекуван шест месеца в клиниката с диагноза СГБ. Анамнезата е с данни за десет годишна употреба на наркотици, предимно героин 3-4 грама дневно. Следи от апликациите се открива по подбедриците - хиперпигментации, следи от локални абсцеси. Месец преди хоспитализацията пациентът беше прекарал "настинка".

Първоначалният неврологичен статус показва лезия на пп. faciales двустранно, булбарна пареза, очевидни нарушения. Развитието на паретичните прояви продължи около седмица, като бяха обхванати в по-голяма степен проксималната група мускули на ръце и крака (по скала за мануално тестване 2/5). Настъпи генерализирана сухожилна и надкостна арефлексия. Сетивните нарушения присъстваха като хипестезия за болка, температура и допир в дисталните отдели на крайниците при съхранена дълбока сетивност. Наблюдаваха се тазово-резервоарни нарушения - ретенция, която наложи поставянето на уретрален катетър. Разгърнатата клинична картина се разви до деветия ден от началото на заболяването. Платото на болестта продължи до 75-тия ден.

Диагнозата СГБ беше потвърдена чрез ликворологично изследване, установило белтъчно-клетъчна дисоциация (ликворен белтък 58 mg%, клетки 5/3) и ЕМГ показ-

ваща полиневритна увреда от аксонален тип - М-отговори с намалени амплитуди, F-вълни с леко забавени латенции, при запазена скорост на провеждане по моторни и сетивни влакна. В началото на шестия месец се установи леко подобрение в ЕМГ-показателите на ръцете и без динамика в ЕМГ-показателите на краката.

По ЕМГ и клинични белези заболяването беше причислено към вариант ОМСАН. (табл.1)

До края на първата седмица бяха направени 510 амп Imtinovenin intact 5% 5 ml. Замезнатото протичане наложи повторна инфузия на 500 амп. имуновенин през третия месец от заболяването. Рано развилата се остра дихателна недостатъчност беше коригирана чрез ИБВ на респиратор Drager®, режим IPPV, FiO2 35-50%, дихателна честота 12. Пациентът престоя на респиратор 70 дни, като след това време премина на режим SIMV и до 115-тия ден периодично беше обдишван, предимно нощем. След този период беше затворено трахеостомното отворстие и снета назогастрална сонда.

Приложен беше Methadone по схема в продължение на двадесет дни до изчезването на силно изразените абстинентни прояви.

Интензивното лечение включваше освен ИБВ профилактика на белодробния тромбоемболизъм с нискомолекулни хепарини, грижа за урогениталния тракт, профилактика на развитието на декубитални рани (пациентът беше на антидекубитален дюшек), борба с белодробните инфекции - антибиотици по антибиограма, грижа за корнеите с оглед засягането на пп. faciales; наблюдаваните субилеусни прояви наложиха използването на холиномиметици и очистителни клизми. Ентералното хранене се провеждаше през назогастрална сонда.

Въпреки проведените активни лечебни и рехабилитационни мерки, подобрението в двигателната сфера настъпи сравнително бавно, от дистално към проксимално предимно в ръцете, като след четвъртия месец се появиха движения в раменните стаби. При изписването пациентът беше с латентни парези за ръцете (4/5 по ММТ скала), парези за краката (3/5 по ММТ скала), с налични сухожилни и надкостни рефлеси, леко намален мускулен тонус. Персистираще болков синдром - коренчев в лумбосакралната област. Липсваха нарушения в ЧМН (добро гълтане, без периферни лицеви парези).

При контролен преглед на петнадесетия месец пациентът беше без остатъчен неврологичен дефицит.

Таблица 1

Таблица 1. Клинични варианти на синдрома на Guillan-Barre (по Y. Lindenbaum, J T Kissel, J R Mendell, <i>Neurol Clinics</i> 2001; 19- 1)
❖ Варианти с преобладаваща слабост :
Остра инфламаторна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ОИДПП)
Остра моторно-сензорна аксонална невропатия (ОМСАН)
Остра моторна аксопалпа псевропатия (ОМАН)
❖ Варианти с други доминиращи признаци
Синдром на Miller-Fisher
Остра папавтопомпа псевропатия

ОБСЪЖДАНЕ

Системната употреба на наркотици води до токсично увреждане на периферните нерви. Хроничната полиневропатия с такава патогенеза е по-често следствие на наркоманиите. (2) Описвани са случаи на брахиална или лумбосакрална плексопатия, с обсъждане на имунна патогенеза. (6,11) Развитието на СГБ при хероинови наркомани се среща относително рядко и не е често описвано. В достъпната ни световна литература открихме пет случая от 1967 година насам (7,8,9,10,12.) Не открихме данни за СГБ при друг наркоман в България. При нашия пациент интерес предизвиква не особено типичното начало (низходяща прогресия на симптоматиката, с обратно развитие в същия ред), както и относително доброто възстановяване след бавното подобрене в началото и прогностично по-лошата електромиографска находка.

Терапията налагаше да се включи и лечение на абстинентните кризи, както и по възможност изключване на опиоидни препарати за третиране на болковия синдром. Лечението на физическата зависимост към наркотиците се проведе успешно с метадон. Бавното възстановяване, вероятно свързано с предварителното токсично влияние на наркотиците, както и възможният имунен дефицит, аргументираха повторното приложение на имуновенин. Това е втори пациент с двукратно приложение на имуновенин в практиката на клиниката. (5)

В условията на засилващата се употреба на наркотици в България вероятно за в бъдеще ще зачестяват по-

добни асоциации на наркомани и остри полиневропатии с възможни диагностични и терапевтични трудности, решени от нас в описания случай.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даскалов М., Полиневропатии В: Клинична неврология, Знание, Стара Загора, 2000, 54-56
2. Лазаров Ф., Алкохолизъм и наркомани В: Клинична неврология, Знание, Стара Загора, 2000, 283-90
3. Христов Я., Даскалов М., Цанкова Ц., Орозова М. Съвременни аспекти на етиопатогенезата на синдрома на Guillain-Barre. Българска неврология, 2002, 2, 42-5
4. Христов Я., Цанкова Ц., Стаменова П., Христова К., Драгоев М., Стайков И., Радева М., Ваврек Е. Съвременно лечение на синдрома на Guillain-Barre. Българска неврология, 2002, 2, 45-9
5. Цанкова Ц., Христов Я., Стаменова П., Даскалов М. и съавт. Нашият опит с лечение на синдрома на Guillain-Barre. Българска неврология, 2002, 2, 58-61
6. Brust John C.M., Drug dependence. In: Merritts Textbook of Neurology, eds. Lewis R.P. Williams, Wilkins. Baltimore... Tokyo, 1995, 980
7. Gawlikowski T., Winnik L. Guillain-Barre syndrome as a result of poisoning with a mixture of "kompot" (Polish heroin) and drugs. Przegled-Lek., 58, 2001, 4, 357-8
8. Labauge R., Pages M., Blard J.M., Coubes P., Onnient Y. Acute polyradiculoneuritis after intravenous injection of heroin, HIV seropositivity disclosed 3 years later. Rev-Neurol-Paris, 145, 1989, 1, 69-72
9. Loizou L.A., Boddie H.G. Polyradiculoneuropathy associated with heroin abuse. J-Neurol-Neurosurg-Psychiatry, 41, 1978, 9, 855-7
10. Ricart C., Fossas P., Soler L., Pou A. Polyradiculoneuritis in a heroin addict. Med-Clin-Barc., 84, 1985, 11, 458-9
11. Richter RW., Pearson J., Bruun B. et al. Neurological complications of addiction to heroin. Bull. NY Acad. Med., 49, 1973, 3-21
12. Smith WR., Wilson AF. Guillain-Barre syndrome in heroin addiction. JAMA, 231, 1975, 13, 1367-8

Адрес за кореспонденция:

Д-р Я. Христов
МБАЛ „Царица Йоанна“
Неврологична клиника

Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

ВЕСТНИКЪТ
НА ПРОФЕСИОНАЛИСТИТЕ
В МЕДИЦИНАТА

„ФОРУМ МЕДИКУС“ е националният специализиран медицински вестник с над 50-годишна история, с национален обхват, актуален в сферата на медицинските професии.

„ФОРУМ МЕДИКУС“ е вестник за всички и на всички - от лекарите до семейния лекар, от изследователя до студентите, общопрактикуващ лекар, от здравния мениджър до акушерката, лаборанта и медицинската сестра.

1431 СОФИЯ 21

УЛ. "Св. Георги София" АМ
Тел. 902 02 21, 902 90 03, факс 902 03 14
E-mail: forum@intercube.bg

СЪОБЩЕНИЕ

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

IX НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО НЕВРОЛОГИЯ

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

Основни теми на конференцията са:
Заболявания на периферната нервна система
Актуални диагностични и терапевтични проблеми в неврологията
Сателитни симпозиуми на фармацевтични компании
Таксата за правоучастие е 25 лева до 1 юни 2003 г. и 50 лева след 1 юни 2003.

Регистрацията на участниците
започва на 25.09.2003 от 14.00 часа и на 26.09.2003 от 8.00 ч.
На 25.09.03 от 18.00 часа Сателитен симпозиум с коктейл
Откриване на Конференцията - 26.09.2003 - 9.30 часа

Участниците в Конференцията ще бъдат настанени в хотел **** (45 лв единична,
62 лв. двойна стая) и хотел *** (33 лв. единична и 46 лв. двойна стая).
Резервацията за хотел е гарантирана след получаване на депозит за нощувка
на 25.09.03 или на 26.09.03 год.
Третата нощувка на 27.09.03 е за сметка на Организационния комитет.

Таксата правоучастие включва: участие в научната програма и постерните сесии,
достъп до индустриалната изложба, делегатски комплект, коктейл "Добре дошли"
на 25 септември, гала вечеря на 27 септември, обяди, кафе паузи.
Таксата правоучастие и депозитът могат да бъдат
заплатени лично или с пощенски запис на адрес:
"Компания за международни конгреси"
София, 1608, ул. "Христо Белчев " № 18, пощенска кутия 102
Г-жа Румяна Кънева
тел.: (+359 2) 986 08 48; факс: (+359 2) 980 19 31
На същия адрес изпратете попълнен регистрационен формуляр.

ОТ ОРГАНИЗАЦИОННИЯ КОМИТЕТ