

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



ТОМ 4 / БРОЙ 3
АВГУСТ, 2004

VOLUME 4 / NUMBER 3
AUGUST, 2004

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Приложение на Piracetam при възрастни лица с леки когнитивни нарушения и деменция
Г. Николова112

Разстройства на съня при невродегенеративни заболявания
М. Миланова, М. Радева, Д. Атанасова115

Нарушения на съня при невромускулни заболявания
М. Миланова121

Електроневрографско изследване при увреждане на n. medianus
Б. Ишпекова, Н. Мурадян125

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Проучване на дълготрайния ефект на Levetiracetam като добавъчна терапия при рефрактерни парциални епилепсии
А. Алексиев, А. Капрелян, Д. Минчев, А. Хавезова, М. Рашева, Н. Делева, П. Йорданова, П. Шотеков, П. Стаменова, Р. Калпачки, С. Цеков, С. Ганева, В. Йолова131

Когнитивни нарушения при пациенти с локализационно свързана епилепсия
Р. Велizarова, М. Радинова, Д. Чавдаров, М. Райчева, А. Трайков136

Миозит с включвания (Inclusion body myositis) – клинично – биопсично изследване
Ив. Петров, К. Костов, Р. Икономов139

Електрофизиологично изследване на n.phrenicus при пациенти със синдром на Гилен-Баре
Д. Атанасова, М. Миланова, М. Даскалов, Б. Ишпекова, П. Стаменова144

CONTENTS

REVIEWS

Effect of piracetam on cognitive problems in elderly with dementia
G. Nikolova112

Sleep disorders in neurodegenerative disease
M. Milanova, M. Radeva, D. Atanasova115

Sleep disorders in neuromuscular disease
M. Milanova121

Electroneurographic examination of the lesions of the median nerve
B. Ishpekova, N. Muradian125

ORIGINAL PAPERS

Long – term study of levetiracetam add-on therapy in refractory partial epilepsy
A. Aleksiev, A. Kaprelian, D. Minshev, L. Havezova, M. Rascheva, N. Deleva, P. Jordanova, P. Chotekov, P. Stamenova, R. Kalpachki, S. Cekov, S. Geneva, V. Jolova131

Cognitive functions in patients with localization-related epilepsy
R. Velizarova, M. Radionova, D. Chavdarov, M. Raycheva, L. Traykov136

Inclusion body myositis – clinical and biopsy investigation
Iv. Petrov, K. Kostov, R. Ikononov139

Phrenic nerve conduction studies in patients with Guillain-Barre syndrome
Atanasova D, Milanova M, Daskalov M, Ishpekova, P. Stamenova144

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

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

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ

Д. Чакъров, П. Стаменова, И. Велчева

СЕКРЕТАР

М. Даскалов

EDITORS

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

EDITORS IN CHIEF

D. Chakarov, P. Stamenova, I. Velcheva

SECRETARY

M. Daskalov

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

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

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

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

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

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

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

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

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

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

Статиите трябва да бъдат представени на дискета, записани на редакторска програма

Word 6/Windows 96 или Word 7/ Windows 98, с един екземпляр разпечатка

Таблиците се представят на отделен лист, номерирани, като в текста се отбележи мястото им. Таблиците да имат кратко заглавие.

Илюстрациите / фигури, диаграми, формули/ трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстове под фигурите се представят на отделен лист

Книгописът да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подкрепят по азбучен ред, като в началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло. В текста цитираните автори да се представят с пореден номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

Статия от списание : Автор /и/. Заглавие на статията. Заглавие на списанието / съкратено по Index medicus/, том, година на издаване, номер на книгката, страница / от-го/. Пример : Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

Книга : Автор /и/. Заглавие. Подзаглавни данни. Местопроиздаване, 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/. Местопроиздаване, година на издаване, страница / от-го/. Пример : Binnie, C., Jeavons, J.M. Photosensitive epilepsies. In : Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, eds. J.Roger, M. Bureau, Ch.Dravet, F.E. Dreifuss, A.Perret, P.Wolf. London, John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място.

Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти

При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

Ръкописите в два екземпляра (или един екземпляр и дискета) изпращайте на адрес :

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8

МБАЛ " Царица Йоанна " - ЕАД Клиника по неврология

Проф. П. Стаменов

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

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

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

-The manuscripts should be submitted on diskette / 3.5 inch/ using Word 6/Windows 96 or Word 7/Windows 98 with a printed copy.

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

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

Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper

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

The reference should be presented as follows:

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

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

References to books : (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example : Binnie, C., Jeavons, J.M. Photosensitive epilepsies. In : Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, eds. J.Roger, M. Bureau, Ch.Dravet, F.E. Dreifuss, A.Perret, P.Wolf. London, John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

The articles are considered for publication on the understanding that the presented material has not been published or is being submitted elsewhere before appearing in BULGARIAN NEUROLOGY.

Authors should indicate that ethical approval of the study was granted and that informed consent was given.

All authors should approve and sign the final manuscript.

Manuscript with one copy (or a diskette and a copy) should be sent to the following address:

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Bialo more str.

Department of Neurology University Hospital „Queen Jovanna“:

Prof. P. Stamenov

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Приложение на Piracetam при възрастни лица с леки когнитивни нарушения и деменция
Г. Николова112

Разстройства на съня при невродегенеративни заболявания
М. Миланова, М. Радева, Д. Атанасова115

Нарушения на съня при невромускулни заболявания
М. Миланова121

Електроневрографско изследване при увреждане на п. medianus
Б. Ишпекова, Н. Мурадян125

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Проучване на дълготрайния ефект на Levetiracetam като добавъчна терапия при рефрактерни парциални епилепсии
А. Алексиев, А. Капрелиан, Д. Минчев, Л. Хавезова, М. Рашева, Н. Делева, П. Йорданова, П. Шотеков, П. Стаменова, Р. Калпачки, С. Цеков, С. Ганева, В. Йолова131

Когнитивни нарушения при пациенти с локализационно свързана епилепсия
Р. Велizarова, М. Радинова, Д. Чавдаров, М. Райчева, Л. Трайков136

Миозит с включвания (Inclusion body myositis) – клиничко – биопсично изследване
Ив.Петров, К.Костов, Р.Икономов139

Електрофизиологично изследване на p.phrenicus при пациенти със синдром на Гулен-Барре
Д. Атанасова, М. Миланова, М. Даскалов, Б. Ишпекова, П. Стаменова144

Електромиографско изследване на пациенти с миастения гравис с ритмична стимулация на n.facialis (M.nasalis)
С. Новачкова, Б. Ишпекова, Д. Атанасова, М. Миланова147

Авонекс при лечение на 45 болни с пристъпно ремитентна множествена склероза
М. Клисурски, М. Даскалов, П. Стаменова150

ПРОДЪЛЖИТЕЛНО СЛЕДДИПЛОМНО ОБУЧЕНИЕ

Кардиоемболичен мозъчен инфаркт
Е.Титянова153

CONTENTS

REVIEWS

Effect of piracetam on cognitive problems in elderly with dementia
G. Nikolova112

Sleep disorders in neurodegenerative disease
M. Milanova, M. Radeva, D. Atanasova115

Sleep disorders in neuromuscular disease
M. Milanova121

Electroneurographic examination of the lesions of the median nerve
B. Ishpekova, N. Muradian125

ORIGINAL PAPERS

Long – term study of levetiracetam add-on therapy in refractory partial epilepsy
A. Aleksiev, A. Kaprelian, D. Minshev, L. Havezova, M. Rascheva, N. Deleva, P. Jordanova, P. Chotekov, P. Stamenova, R. Kalpachki, S. Cekov, S. Geneva, V. Jolova131

Cognitive functions in patients with localization-related epilepsy
R. Velizarova, M. Radionova, D. Chavdarov, M. Raycheva, L. Traykov136

Inclusion body myositis – clinical and biopsy investigation
Iv. Petrov, K. Kostov, R. Ikononov139

Phrenic nerve conduction studies in patients with Guillain-Barre syndrome
Atanasova D. Milanova M. Daskalov M. Ishpekova B, Stamenova144

Electromyographical study of patients with myasthenia gravis using repetitive stimulation of n.facialis (m.nasalis)
S. Novachkova, B. Ishpekova D. Atanasova, M. Milanova147

Avonex in the treatment of 45 patients with relapsing remittent multiple sclerosis
M. Klissurski, M. Daskalov, P. Stamenova150

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION

Cardioembolic cerebral infarction
E. Titianova153

Обзор

ПРИЛОЖЕНИЕ НА PIRACETAM ПРИ ВЪЗРАСТНИ ЛИЦА
С ЛЕКИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ

Г. Николова

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

SUMMARY

EFFECT OF PIRACETAM ON COGNITIVE
PROBLEMS IN ELDERLY AND DEMENTIA

G. Nikolova

Cell membrane fluidity enhances and facilitates cognitive processes such as learning and memory. The membrane hypothesis of ageing assumes that several functional deficits in the aging brain can be explained by age-related changes in the physicochemical composition of brain cell membranes leading to reduced fluidity. Piracetam (Nootropil, USB) is a cyclic derivate of γ -aminobutyric acid. It improves cerebral function on both the nerve cells and the microcirculation. Piracetam specifically restores age-related alterations of membrane fluidity in animal and human brain, which may finally lead to improved brain functions by enhancing signal transduction and energy metabolism.

Piracetam shows a clear benefit in functioning on a clinical and a psychometric level in elderly patients suffering from varying degree of cognitive decline and dementia. Several studies have shown the benefit of piracetam in ageing individuals without dementia who are suffering from modest cognitive impairment. A significant improvement was reported on measures of verbal memory and attention. The long-term administration of high doses of piracetam might slow the progression of cognitive deterioration in patients with Alzheimer's disease (AD). The drug is well-tolerated. A meta-analysis has been performed including nineteen double blind, placebo controlled studies with piracetam in 1 488 patients suffering from dementia or cognitive impairment in the elderly. These studies had as common outcome measure a clinical global impression of change (CGIC). The results show a definite statistical superiority of piracetam over placebo on a global measure of clinically meaningful change.

Hippocampal membranes of AD patients showed a significant lower hydrocarbon core fluidity compared with membranes from elderly non-demented controls. In the presence of piracetam the difference of the membrane fluidity between AD and control membranes was not longer apparent.

Combined, the results of several studies and a meta-analysis demonstrate the clinical benefit of piracetam in the treatment of patients with or without dementia who are suffering from cognitive decline such as those who may be classified as having mild cognitive impairment (MCI). Although piracetam did not produce a spectacular improvement, it may provide prophylactic benefits and it remains a candidate for AD therapy alone or in combination with other drugs. The use of the drug may improve independency, quality of life and health-care costs.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, memory, mild cognitive impairment, normal aging, piracetam.

РЕЗЮМЕ

Флуидността на клетъчните мембрани е важна предпоставка за реализиране на когнитивните процеси и най-вече на паметта. Т.н. мембранна хипотеза за стареенето предполага, че функционалният дефицит при възрастните лица се обуславя от промени във физикохимическата характеристика на клетъчните мембрани, дължащи се на снижено водно съдържимо.

Piracetam е ноотропен медикамент, който има свойството да възстановява възрастоообусловените промени в мембранната флуидност, като по този начин улеснява предаването на нервните импулси и енергийния метаболизъм. Редица клинични проучвания с този медикамент доказват ползата от приложението му при възрастни лица с нарушение в когнитивните функции памет и внимание. Установено е, че дългосрочното приложение на високи дози piracetam може да забави прогресията на когнитивния дефицит при болестта на Алцхаймер. За прецизна оценка на ефективността на медикамента е проведен съвременен мета-анализ на данните от 19 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при общо 1488 болни с деменция или леки когнитивни нарушения. Резултатите от него показват категорично, че медикаментозното лечение води до значимо спрямо плацебо подобрене в глобалната клинична оценка, реализирана посредством скалата Clinical Global Impression of Change (CGIC).

Данните от многобройните проучвания с piracetam доказват, че приложението му в доза от 2,4 до 4,8 дневно за срок от поне 3 месеца води до благоприятно повлияване на когнитивния дефицит при възрастни лица. При дементно болни той може да се използва самостоятелно или в комбинация с други медикаменти, като води до забавяне на прогресията и подобряване качеството на живот на болните и близките им. Дългосрочното лечение с него е безопасно поради много добрата му поносимост.

Ключови думи: болест на Алцхаймер, деменция, леко когнитивно нарушение, нормално стареене, памет, piracetam.

С нарастване на средната продължителност на живота в развитите индустриализирани страни, проблемът за лечението на възрастоообусловените когнитивни нарушения и деменциите все повече нараства, тъй като е тясно свързан със снижаване качеството на живота и с огромни финансови разходи. През последните две десетилетия значителен научен интерес представляват процесите на стареене и свързаните с тях разстройства на паметта. Паметовите отклонения съпътстващи лицата в третата възраст обаче, имат хетерогенен характер по отношение на прогнозата си. За лицата, при които паметовото нарушение не прогресира до деменция е предложен терминът "доброкачествено"

вено възрастово забравяне” (benign senescent forgetfulness) (13). По-късно, Crook и съавт. (5) въвеждат подобно понятие - “паметово нарушение свързано с възрастта” (age-associated memory impairment, ААМІ). Установено е, че при нормалното стареене в една част от невроните, се наблюдават белези на дегенерация с неврофибрилерни сплетения и амилоидни отлагания. Причините за тези нарушения са неизвестни, но невроните показват метаболитни дефекти с нарушение в глюкозната и кислородна консумация, смутен белтъчен синтез, предимно ензимен, и абнормности в някои невромедиатори. В резултат на това възникват психични отклонения със засягане на краткосрочната памет, вниманието и ексекютивните функции.

Т.н. мембранна хипотеза за стареенето предполага, че значителна част от функционалния дефицит при този процес може да се дължи на промени във физикохимическата характеристика на клетъчните мембрани (22). С напредването на възрастта се повишава съотношението на холестерол/фосфолипидите с последваща намалена флуидност на мембраната. Този процес в централната нервна система води до влошаване на мозъчните функции, тъй като физикохимичните свойства на клетъчните мембрани и особено пространствената организация на трансмембранните протеини са основата за реализация на повечето биохимични механизми, осигуряващи отделянето на невромедиатори, възникването на биоелектричния потенциал и комуникациите между клетките.

Паметовите нарушения при лицата над 50 години заслужават специално внимание, тъй като представляват най-ранният симптом при болестта на Алцхаймер (БА). При дементните разстройствата патологичният процес има дълга продължителност. Проучванията в последните години свидетелстват за наличието на континиум на функциите между нормалното стареене и най-ранните признаци на БА (6). Това преходно състояние е означено с термина леко когнитивно нарушение (mild cognitive impairment, МСІ) (18, 19). С него се характеризират лица без неврологични или други заболявания, които имат паметови нарушения, по-изразени от очакваните за съответната възраст, при съхранено общо когнитивно функциониране и нормални ежедневни дейности. Най-ясно е проявен дефицитът във вербалната епизодична памет, докато другите когнитивни функции са почти съхранени (3). Тази популация е хетерогенна – с евентуална дегенеративна етиология, мозъчносъдова болест или депресивен епизод. Когато тези лица се проследят лонгитудинално, те показват тенденция за прогресиране към клинично вероятна БА с честота 10-15% за една година (17). Невроизобразяващите методи приложени при тези случаи могат да покажат лека хипокампална атрофия (8). В сравнение с лица без когнитивни нарушения, при МСІ е доказан значимо по-малък обем на десния парахипокампален гирус (14). С прилагането на функционални невроизобразяващи методи (СПЕСТ) при подобен контингент е установено снижение на мозъчния кръвен ток в областта на задния *girus cinguli* поне две години преди развитието на БА (11).

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА PIRACETAM

Piracetam е медикамент, който се прилага в клиничната практика повече от 30 години и е първият представител на т.н. ноотропни медикаменти, които имат позитивен ефект върху когнитивните процеси. По химическа структура piracetam (2-охо-1-пулролидин-ацетамиде)

представлява цикличен дериват на γ -aminobutyric acid (GABA), но няма подобно на този невромедиатор действие. Той е малка молекула с хидрофобни и хидрофилни свойства. Тази физическа характеристика му позволява да се свързва с полярната глава на двата фосфолипидни слоя на клетъчната мембрана, да индуцира нова организация на липидите като се образуват мобилни лекарство-фосфолипидни комплекси. По този начин piracetam възстановява флуидността на клетъчната мембрана, която значимо намалява с възрастта. Това негово уникално действие води до благоприятни последици на клетъчно ниво, като една от основните е възможността на трансмембранните протеини да възстановяват функционалната си пространствена конфигурация. Експериментално е доказано, че piracetam подобрява паметта и заучаването при възрастни животни посредством неспецифичното си физикохимично влияние върху мембранната флуидност, предимно във фронталния кортекс, хипокампа и стриатума.

Piracetam взаимодейства с повечето невротрансмитерни системи, но без специфичен рецепторен агонизъм или антагонизъм. Той е модулятор на рецепторите на пресинаптично ниво, но основният му ефект е постсинаптичен, със стимулиране на холинергичната, серотонинергичната, допаминергичната, норадренергичната и глутаматергичната системи. Експериментално е доказано, че интравенозното приложение на piracetam води до повишено синаптично отделяне на ацетилхолин от хипокампалните неврони (24). Установено е, че дълготрайно лечение с piracetam води до увеличаване с 30-40% на броя на мускариновите холинергични рецептори във фронталната кора при възрастни животни, докато този ефект не се наблюдава при младите животни (16). Подобни наблюдения има и по отношение на NMDA-рецепторите в хипокампа, за които е доказано, че броят им значително намалява със стареенето (2, 21).

Невропротективното действие на piracetam при оксидативен стрес е тясно свързано с въздействието му върху флуидността на митохондриалните клетъчни мембрани. В условията на хипоксия той стимулира пентозофосфатния и хексозофосфатния път на метаболизирани на глюкозата, без да се увеличава продукцията на лактат. По този начин се предотвратява токсичния ефект на свободните радикали и се предпазва клетъчната мембрана от пероксидация на липидите. Експериментални проучвания показват, че piracetam повишава цикличния аденозинмонофосфат (АМР) в мозъка и стимулира аденилаткиназата, позволяваща превръщането на ADP в АТР в условия на хипоксия. В резултат на благоприятното му действие върху глюкозната и кислородния разход се поддържа адекватен метаболизъм при хипоксични състояния, а с това се подобряват и мозъчните функции.

Експериментално е установено, че piracetam улеснява предаването на информация между двете голямомозъчни хемисфери през корпус калозум (1). Предполага се, че медикаментът способства за увеличаване на пластичността на мозъка, т.е. способността му да възстановява увредените си структури и да реорганизира невронните мрежи, засегнати от исхемия или дегенеративен процес.

Повишаването на мембранната флуидност на еритроцитите и клетките на съдовия ендотел обуславя благоприятното въздействие на piracetam и на съдово ниво. То включва потискане на вазоспазма, увеличаване флексибилността на еритроцитите; намаляване адхезията на еритроцитите към съдовия ендотел и помежду им;

снижаване нивото на фибриногена. Като следствие на това се намалява кръвният вискозитет, с нормализиране на мозъчната микроциркулация и подобрение на тъканната перфузия.

От фармакокинетичните свойства на piracetam съществено значение има, че той не се свързва с плазмените протеини; преминава кръвно-мозъчната бариера и се натрупва предимно в сивото мозъчно вещество. Не се метаболизира в черния дроб и се излъчва непроменен с урината.

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА PIRACETAM ПРИ ЛИЦА С КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ БЕЗ ИЛИ СЪС ДЕМЕНЦИЯ

Благоприятният ефект на piracetam върху когнитивните функции се реализира посредством потенциране на всички невромедиатори и най-вече на холинергичната и глутаматергичната системи. При лица над 55 години с леки когнитивни нарушения, които не отговарят на критериите за деменция, са проведени няколко рандомизирани плацебо-контролирани проучвания с piracetam. След 3-месечно лечение с медикамента (2,4 g или 4,8 g дневно) се установява значимо подобрение в свободното припомняне при тестовете за памет. Резултатите са най-добри при комбиниране на медикаментозното лечение с обучителни паметови програми, приложени от 45-ия ден на лечението с по-високата доза медикамент (12). Друго проучване при лица с ААМІ също доказва, че за същия срок piracetam в дневна доза 3 g води до благоприятни резултати при отклоненията във вербалната памет и вниманието (20).

Ранното диагностициране и лечение при МСІ би могло да предотврати прогресирането на когнитивните нарушения с евентуална проява на БА, поради което напоследък то е обект на многобройни клинични изследвания. Наред с АСнЕ-инхибиторите, естрогените, и нестероидните противовъзпалителни средства, медикаментите от групата на невропротекторите имат свое място в този процес поради предполагаемата полипатогенетична характеристика на БА. В момента се провежда едногодишно проучване при 675 лица с МСІ с цел оценка на ефикасността и безопасността на piracetam.

Въпреки че възможността за подобрение с piracetam при болни с деменция е по-малка в сравнение с лица с леки паметови нарушения, дементно болните са били субект на изследване на многобройни клинични проучвания (4, 9, 10, 15). Резултатите от всички тях показват подобрение при изпълнението на невропсихологичните тестове и на ежедневните дейности на пациентите. Едно от най-обширните е проведено при 130 болни с лека и умерена деменция, или психоорганичен мозъчен синдром, с дневна доза piracetam 4,8 g и продължителност на лечебния курс 12 седмици (9, 10). За оценка на ефективността са използвани както клинични скали - Sandoz Clinical Assessment Geriatric scale (SCAG) и Clinical Global Impression (CGI), така и невропсихологични тестове - Syndrom-Kurz test и Benton test. Данните показват, че лекуваните с piracetam болни имат значимо спрямо плацебо подобрение при всички използвани критерии за оценка, включително и по отношение на ежедневното функциониране. Подобни са резултатите от друго, по-дълготрайно (24-седмици) проучване при болни с лека и умерена БА (15). В края на лечебния курс с piracetam (1 месец - 6 g; 5 месеца - 3 g дневно) се отчита значимо подобрение на психичните, двигателните и емоционалните функции при болните. Като краен резултат е налице

благоприятен ефект върху способността им за самообслужване и по-голяма независимост. Резултатите от едно дългосрочно (52 седмици) проучване с високи дози (8 g) piracetam при 30 болни с клинично вероятна БА (NINCDS-ADRDA) показват, че лечението може да забави прогресията на заболяването. Важен факт е много добрата поносимост на лечението с липса на странични ефекти (4). В сравнение с когнитивно здрави възрастни лица, клетъчните мембрани на хипокампаалните неврони при болни с БА показват значимо по-ниска флуидност. Лечението с piracetam води до значително намаляване на тази разлика (7).

Напоследък, за прецизна оценка на ефективността на piracetam е направен един мета-анализ на 19 клинични рандомизирани плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания, 9 от които публикувани, проведени от 1972 год. до първата половина на 2001 год. (23). Анализът включва общо 1 488 болни с дегенеративни деменции или възрастни лица с леки когнитивни нарушения. Като основен метод за оценка на ефективността при всички проучвания е използвана клиничната скала Clinical Global Impression of Change (CGIC). Продължителността на лечебните курсове в различните проучвания варира от 6 до 12 седмици, а дневната доза на piracetam - от 2,4 до 4,8 g дневно. Резултатите показват, че повече от 60% от болните лекувани с piracetam имат подобрение, отчетено посредством CGIC, на фона на 34% в групите с плацебо. Заклучението от статистическия анализ е категорично, че медикаментът има благоприятен ефект върху глобалната клинична оценка.

В заключение, ясната тенденция за нарастване броя на лицата над 65 години все повече налага необходимостта от външна намеса с цел корекция на последствата от остаряването върху паметта. Поради тази причина са оправдани усилията на медицинската наука за разработване на нови медикаменти и преоценка на вече известните, които могат да забавят или предотвратят упадъка в психичните процеси на хората във все още активна възраст. Медикаментът piracetam има способността да подобрява мозъчните функции посредством улеснение в предаването на нервните импулси и енергийния метаболизъм на мозъка. Доказателства за това са и проведените многобройни клинични проучвания с него, които показват, че приложението му в доза от 2,4 до 4,8 g дневно за срок от минимум 3 месеца води до благоприятно повлияване на отклоненията в когнитивните функции при възрастни лица без или със деменция. Важно значение за неговата дълговременна употреба е добрата му поносимост и на практика липсата на странични ефекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buresova, O., Bures, J. Piracetam-induced facilitation of interhemispheric transfer of visual information in rats. *Psychopharmacologia*, 1976, 46, 93-102.
2. Cohen, S.A., Muller, W.E. Age-related alteration of NMDA-receptor properties in the mouse forebrain: partial restoration by chronic phosphatidylserine treatment. *Brain Research*, 1992, 584, 174-180.
3. Collie, A., Maruff, P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, 24, 3, 365-74.
4. Croisile, B., Trillet, M., Fondarai, J., Manguire, F., Billardon, M. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993, 43, 301-305.
5. Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D., Gershon, S. Age-Associated Memory Impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, 1986, 2, 261-276.
6. D'Esposito, M., Weksler, M.E. Brain aging and memory: new findings help differentiate forgetfulness and dementia. *Geriatrics*, 2000, 55, 55-58.
7. Eckert, G.P., Cairns, N.J., Muller, W.E. Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 1999, 106, 7-8, 757-61.
8. Fox, N.C., Rossor, M.N. Diagnosis of early Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)*, 1999, 155, Suppl 4, 33-7.
9. Herrmann, W.M., Kern, U. Nootropika: wirkungen und wirksamkeit. Eine

- uberlegung am beispiel einer phase III prüfung mit piracetam. Nervenarzt, 1987, 58, 358-64.
10. Herrmann, W.M., Stephan, K. Moving from the question of efficacy to the question of therapeutic relevance: an exploratory reanalysis of a controlled clinical study of 130 inpatients with dementia syndrome taking piracetam. International Psychogeriatrics, 1992, 4, 25-44.
 11. Huang, C., Wahlund, L.O., Svensson, L., Winblad, B., Julin, B. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. BMC Neurol., 2002, 2, 1, 9.
 12. Israel, L., Melac, M., Milinkevitch, D., Dubos, G. Drug therapy and memory training programs. A double-blind randomized trial of general practice with age-associated memory impairment. International Psychogeriatrics, 1994, 6, 155-170.
 13. Kral, V.A. Senescent forgetfulness: benign and malignant. J. Can. Med. Assoc., 1962, 86, 257-260.
 14. Pantel, J., Kratz, B., Essig, M., Schroder, J. Parahippocampal volume deficit in subjects with aging-associated cognitive decline. Am J Psychiatry, 2003, 160, 2, 379-82.
 15. Passeri, M., Buonanno, G., Lombardi, C. Influenza del trattamento con piracetam sui sintomi cognitive e comportamentali di pazienti affetti da SDAT. Trattamento con piracetam dei disturbi della cognitive. Argomenti di Gerontologia, 1990, 2, 229-233.
 16. Pilch, H., Muler, W.E. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of the young mice. Psychopharmacology, 1988, 94, 74-78.
 17. Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 1999, 56, 303308.
 18. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment: transition between aging and

- Alzheimer's disease. Neurologia, 2000, 15, 3, 93-101.
19. Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rosser, M., Thal, L., Winblad, B. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch. Neurol., 2001, 58, 1985-1992.
 20. Poitrenaud, J., Milinkevitch, D., Lamesi, M., Bronowska, T., Melac, M. Assessment of piracetam in age associated memory impairment. XV International Congress of Gerontology, Budapest, July, 1993.
 21. Scheuer, K., Rostock, A., Bartsch, R., Muller, W.E. Piracetam improves cognitive performance by restoring neurochemical deficits of the aged rat brain. Pharmacopsychiatry, 1999, 32, Suppl. 1, 10-6.
 22. Sun, A.Y., Sun G.Y. Neurochemical aspects of the membrane hypothesis of aging. Interdiscipl. Top Gerontol, 1979, 15, 34-53.
 23. Waegemans, T., Wilsher, C., Danniau, A., Ferris, S., Kurz, A., Winblad. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord, 2002, 13, 217-224.
 24. Wurman, R.J., Magic, S.G., Reinstein, D.K. Piracetam decreases hippocampal acetylcholine levels in rats. Life Sciences, 1981, 1091-1093.

Адрес за кореспонденция:

*д-р Галина Николова, дм,
УСБАЛНП "Свети Наум",
I-неврологична клиника;
ул. "Любен Русев" №1, 1113 София.*

Обзор

РАЗСТРОЙСТВА НА СЪНЯ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

М.Миланова, М.Радева, Д.Атанасова
Клиника по неврология, МБАЛ "Царица Йоанна"

SUMMARY

SLEEP DISORDERS IN NEURODEGENERATIVE DISEASE

M. Milanova, M. Radeva, D. Atanasova

The aim of this work is to review sleep disorders secondary to neurodegenerative diseases. Degenerative changes in nervous tissue include neurons generating and regulating sleep, breathing and autonomic functions, this way leading to secondary development of numerous disorders of sleep and wakefulness. The presentation of sleep disorders in neurodegenerative diseases includes insomnia, hypersomnia, circadian disturbances, and movement and behavior changes during sleep.

The most common parasomnias in Parkinson's disease are REM-sleep behavior disease and periodic limb movements during sleep. Other reasons for disturbed sleep in parkinsonian patients are night-time rigidity, bradykinesia and tremor. Many disturbances during sleep result from negative effects of dopaminergic antiparkinsonian medication- levo-dopa induced dyskinesias, hallucinations and night mares.

Sleep disturbances in multiple system atrophy are more pronounced in patients with autonomic involvement. They include decrease of total sleep time and REM-sleep, obstructive, central and mixed apneas and night-time adductor vocal palsy.

Many generalized and focal dystonias improve during sleep. Nevertheless a decrease in sleep efficacy and slow-wave sleep is registered in patients with dystonia. One specific form of dystonia with night-time onset is nocturnal paroxysmal dystonia, considered as epileptic in origin.

Many authors find decreased sleep efficacy, slow-wave sleep and REM-sleep and increased REM-sleep latency in

patients with Alzheimer's disease. Sleep disturbances correlate positively with severity of cognitive impairment. In all dementia subtypes the most common clinical finding in advanced disease is the nocturnal delirium ("sundowning").

Laboratory assessment of sleep in neurodegenerative disease includes polysomnography, multiple sleep latency test and actigraphy.

The pharmacological treatment of motor sleep disturbances (hypo- or hyperkinetic) includes levo-dopa and dopamine agonists. One must always consider also the negative effects of these preparations on sleep. Parasomnias in neurodegenerative are treated the same way as in general population. Treatment of nocturnal delirium in dementia patients occurs predominantly with low-doses of antipsychotic medications.

Key words: neurodegenerative disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, sleep disturbances

РЕЗЮМЕ

Обект на настоящия обзор са разстройствата на съня, които се наблюдават вторично при невродегенеративни заболявания. Дегенеративните промени обхващат и невроните участващи в генерирането на съня и в регулацията на дишането и автономните функции, а това от своя страна води до многообразни нарушения на съня и бодърстването. Нарушенията на съня при невродегенеративни заболявания могат да се демонстрират като инсомния, хиперсомния, циркадианни нарушения, двигателни и поведенчески промени по време на сън.

Най-често срещаните парасомнии при Паркинсонова болест са поведенчески промени по време на парадоксалния сън и периодични движения в крайниците по вре-

ме на сън. Други причини за нарушен нощен сън при паркинсонизи са ношната ригидност, брадикинезия и тремор. Много от нарушенията по време на сън са резултат от негативните ефекти на допаминергичните антипаркинсонови медикаменти: предизвикани от леводопа дискинезии, халюцинации и нощни кошмари.

Нарушенията на съня при мултисистемна атрофия са най-изразени при пациенти с автономно засягане и включват намаление на общото време сън и на парадоксалния сън, обструктивни, централни и смесени апнеи, нощна асдукторна парализа на гласните връзки.

Много генерализирани и фокални дистонии се подобряват по време на сън. Независимо от това и при пациенти с дистония се регистрира намаление на ефективността на съня и бавновълновия сън. Специфична форма на дистония с предимно нощна проява е нощната торзионна дистония, която се счита за вид епилепсия.

Много автори намират намалена ефективност на съня и намаление на дълбоките стадии на съня, както и намаляване на количеството и удължаване на латенцията на парадоксалния сън при пациенти с болестта на Алцхаймер. Нарушенията на съня корелират положително с тежестта на когнитивното засягане. При всички видове деменция най-честата клинична картина при напредване на болестта е нощното делириозно състояние, известно още като "синдром на залязващото слънце".

Лабораторните методи за изследване на съня при невродегенеративни заболявания включват полисомнография, тест за многократно изследване латенцията на заспиване и актиграфия.

Фармакологичното лечение на сънните нарушения, при които има двигателна симптоматика през нощта (независимо дали става въпрос за хипо- или хиперкинези) включва лево-допа или допаминовите агонисти. Винаги трябва да се отчита, че сами по себе си тези препарати може да предизвикат нарушения в съня. Парасомниите при невродегенеративни заболявания се лекуват със същите средства както в общата популация. Лечението на нощния делир при пациенти с деменция става по правило с антипсихотични медикаменти в ниски дози.

Ключови думи: невродегенеративни болести, Паркинсонова болест, деменция, нарушения на съня.

Неврологията на съня е придобила гражданственост като невросомнология. В невросомнологията се изучават както невроанатомията и неврофизиологията на съня, така и многообразни разстройства на съня от неврологична гледна точка. Тук се включват от една страна вътрешноприсъщи на съня заболявания като нарколепсия и идиопатична хиперсомния. От друга страна обект на невросомнологията са разстройствата на съня, които се наблюдават вторично, например при невродегенеративни заболявания и множествена склероза. Понякога разграничаването на едните от другите е много трудно и се използва само за удобство в практиката. Самата група на невродегенеративните заболявания търпи разширение, тъй като при много от тях се доказва наличието на ДНК-мутация (хореята на Хънтингтон, фамилната Паркинсонова болест, спиноцеребеларни атаксии и др.). Въпреки това до пълното етиологично уточняване на невродегенеративните заболявания в практиката остава класическата класификация на тази хетерогенна група страдания, които се характеризират с прогресираща симетрична дегенерация на една или повече структури в ЦНС. Много често тази дегенерация обхваща и невроните участващи в генерирането на съня

и в регулацията на дишането и автономните функции, а това от своя страна води до многообразни нарушения на съня и бодърстването.

Нарушенията на съня при невродегенеративни заболявания могат да се демонстрират като инсомния, хиперсомния, циркадианни нарушения, двигателни и поведенчески промени по време на сън (1). Могат да се наблюдават с по-голяма честота сънна апнея, периодични движения в крайниците по време на сън (ПДКС), както и естествено за тази група в по-напреднала възраст влошаване на качеството на съня. Болните с Паркинсонова болест, мултисистемна и оливо-понтно-церебеларна атрофия са по-предразположени към развитие на дишателни нарушения и абнормна двигателна активност по време на сън.

Инсомнията може да е свързана с трудно заспиване или поддържане на съня и с ранно събуждане. Повишената сънливост през деня се наблюдава често и може да е резултат от недостатъчен сън, сънна апнея, нарушение на циркадианния ритъм и други. Допълнително се наслаждат и оплаквания от лесна уморемост, тревожност, депресивни настроения, паметови и концентрационни проблеми. Циркадианните нарушения могат да са резултат както на дегенерация на невроните на биологичния пейсмейкър, така и да са следствие на тежки соматични заболявания, престой в социални и болнични заведения и употреба на многобройни лекарствени средства.

ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКА

ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ И ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА БАЗАЛНИТЕ ГАНГЛИИ

ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Общоприета е високата честота на разстройствата на съня при болни с Паркинсонова болест (ПБ), но разграничаването на ролята на самото заболяване и на антипаркинсоновата терапия за възникването им е трудно. В две големи клинични проучвания, оплаквания свързани с нарушен сън се срещат при 74% и 93% от пациентите (2,3). ПБ може да предизвика нарушения на съня поради възникване на нощна акинезия, ригидност, тремор или дискинезия.

Най-често срещаните парасомнии при ПБ са поведенчески промени по време на парадоксалния сън (ПППС) и ПДКС. Дегенерацията на педункулопонтинните ядра в тегментума на моста може да доведе до загуба на мускулната атония по време на парадоксалния сън и възникване на ПППС. Те обхващат движения, най-често със защитен характер, които отразяват съдържанието на сънищата. По този начин пациентът и неговия партньор могат да бъдат сериозно наранени. От друга страна при пациенти с поведенчески промени по време на парадоксалния сън в по-късен етап може да се развие ПБ (4). Въпреки голямата си честота ПППС са слабо описани в литературата, съществуват полисомнографски проучвания, при които в около 50% от пациентите с ПБ се регистрират ПППС (14). Повечето автори обясняват взаимната връзка между ПБ и ПППС със засягането на педункулопонтинните ядра, които имат отношение както към атонията по време на парадоксалния сън, така и към субстанция нигра (4).

При по-възрастни пациенти, каквато е и популацията на болните с ПБ, с по-голяма честота се срещат ПДКС (25). ПДКС са неизменна част от синдрома на неспокойните крака, но те могат да са самостоятелно за-

боляване, както и да са безсимптомни.

Други парасомнии с по-малко практическо значение при пациенти с ПБ са сомнамбулизъм, сомнилоквия, нощен страх и кошмари.

Поради дегенерация на респираторните неврони в мозъчния ствол и нарушен супрамедуларен дихателен контрол при пациенти с ПБ по-често се срещат дихателни нарушения по време на сън (5). При болни с начален паркинсонизъм, обаче не се доказва нарушение на дишането по време на сън (6). Повишена честота на обструктивна, централна сънна апнея и кислородни десатурации се наблюдава обаче в групата на пациентите с напреднала ПБ (7). Практиката сочи, че рискът за развитие на обструктивна сънна апнея е по-голям при болни с мултисистемна атрофия, отколкото при ПБ. Други фактори, които водят до нарушение на съня и бодърстването при ПБ са наличието на депресия и предизвиканите от лечението с лево-допа дискинезии, халюцинации и нощни кошмари.

Някои автори демонстрират, че при нелекувани болни с ПБ нарушенията на съня се срещат с честота подобна на тази в общата популация (8) и смятат, че ПБ сама по себе си не води до специфични нарушения на съня. Нелекуваните болни обаче са тези, които имат и полна двигателна симптоматика. Поради това е по-правилно да се приеме, че не лечението, а прогресирането на ригидността, тремора и брадикинезията водят до нарушение на нощния сън. Тежестта на ПБ корелира със степента на фрагментацията на нощния сън (9). При пациенти с ПБ се наблюдава намалено общо количество сън, бавно-вълнов и парадоксален сън (9,10). Конкретната причина за фрагментацията на съня остава под въпрос. От една страна тя се приписва на самото заболяване и се засилва при по-тежко болните. От друга страна се смята, че двигателната симптоматика при ПБ (тремор, ригидност и брадикинезия) също допринася за нарушаване на структурата на нощния сън, като най-често води до трудно заспиване след възникването и през нощта. Пациентите с ригидност и брадикинезия трудно стават, трудно се обръщат и намират удобно положение за сън, имат болки от ригидността.

При 65% от болните с напреднала ПБ се установява и настъпването на явления на отнемане на допаминовия ефект на медикаментите по-късно през нощта (3). Този проблем може да се реши чрез прием на допаминови агонисти с дълъг полуживот и най-вече на лево-допа препарати с контролирано освобождаване преди лягане (11,12). При някои пациенти е оправдано комбинираното приложение на лево-допа с СОМТ-инхибитор, който да удължи допаминергичния ефект или пък прием на повторна доза лево-допа при ранно събуждане с цел да се удължи нощния сън.

Приложението на лево-допа при пациенти с лека степен на ПБ остава под въпрос. Известно е, че приложението на ниски дози лево-допа преди лягане може да предизвика сън при пациенти с ПБ и инсомния, докато приложението на високи дози лево-допа може да доведе до халюцинации и живи съновидения, което допълнително да влоши нощния сън (13,14). В този случай лево-допа препаратът може да бъде заменен с допаминергичен медикамент. Назначаването на вечерна доза антипаркинсоново лечение е неоправдано при липса на нарушен нощен сън, тъй като при пациенти с по-леки форми на заболяване тя може само да доведе до възникване на странични ефекти.

Друг важен фактор за нарушаване на нощния сън при пациенти с ПБ е наличието на депресия при около 40%

от тях. Някои автори намират, че депресията има водещо значение за възникване на нощните оплаквания в сравнение с двигателната симптоматика (15). Други смятат, че ролята на депресията е по-малка от тази на други параметри като възраст, тежест на заболяването и доза на лево-допа препаратите (16). Полисомнографските характеристики на съня при пациенти с депресия включват скъсена латенция на парадоксалния сън, чести нощни събуждания и ранно сутрешно събуждане. Лечението на този вид нощни оплаквания включва приложение на седращи антидепресанти преди лягане.

Познаването на **ефектите на антипаркинсоновата терапия** върху съня и бодърстването има важно значение за оптималното лечение на този вид нарушения.

Много от медикаментите за лечение на ПБ предизвикват сомнолентност през деня. Най-честата причина за дневна сънливост е лево-допата. 30 до 60 минути след прием на лево-допа препарати се наблюдава непреодолимо желание за сън при голям брой от болните, които нямат подобни оплаквания ако са без лечение (2,17). Подобни ефекти се наблюдават и при приложение на амантадин, допаминови агонисти, СОМТ-инхибитори и антихолинергични медикаменти. Седирацията ефект на тези медикаменти води до повишено количество дневен сън и като късен ефект до повишена степен на бодрост във вечерните часове. Лечението на повишената сомнолентност може да е медикаментозно и не медикаментозно. Добре е да се направи опит след прием на допаминергичните медикаменти да се предприемат разходки, покупки и друг вид физическа активност, която да доведе до ободряване на пациентите. Може да се предприеме и замяната на един вид медикамент с друг: напр. лево-допа с лево-допа с контролирано освобождаване, един допаминов агонист с друг и т.н. Друга възможност за преодоляване на седращия ефект е приложението на селегелин, който се метаболизира до амфетаминови деривати (18). Лечението със стимуланти, които имат допаминергични свойства може да доведе до засилване на поведенческите странични реакции.

От своя страна приложението на селегелин може да предизвика инсомния. Лево-допа препаратите (особено при по-високо дозиране) също могат да нарушат структурата на нощния сън и да увеличат латенцията на заспиване (19). Затова е препоръчително да се избягват вечерните дози лево-допа освен когато това не се налага поради наличие на симптоми на ПБ. Антипаркинсоновата терапия може да въздейства и индиректно върху дневния режим на болните с ПБ- напр. преместване на часовете за хранене по време на никватата концентрация на медикаментите, относителна липса на активност между гозите и др.

Антипаркинсоновите медикаменти могат да доведат до редица странични ефекти като паметови нарушения, халюцинации, психози, дезориентация и живи съновидения. Известно е, че лево-допа препаратите подтикат парадоксалния сън и могат да предизвикат "рибаунд" ефект в по-късните часове на нощта. При хронична употреба на допаминергични медикаменти, много пациенти съобщават, че сънищата им стават по-живи и пречат на нощния сън. Тези сънища могат да бъдат предвестник за развитие на халюцинации и психози (17), особено при по-възрастни пациенти с когнитивни нарушения. Затова е препоръчително да се намали вечерната доза лево-допа или тя да се взема по-рано, когато е наличие промяна в характера на сънищата. Същите странични явления могат да се наблюдават и при антихолинергичните медикаменти, затова и тяхната доза е добре

да се актуализира. Трябва да се отчетат и евентуалното засилване на брадикинезията и ригидността при намаляване на нощната доза антипаркинсоново лечение, което също може да доведе до влошаване на качеството на нощния сън. Ако това стане е по-добре да се запази оптималното допаминергично лечение и да се включат ниски дози слаби невролептични медикаменти напр. тироригазин, оланзапин, рисперидон, клозапин (20, 21, 22).

Хроничното приложение на допаминергични медикаменти може да доведе до възникване на дискинезии, които могат да се проявят както при пикови концентрации на лево-допа, така и да са двуфазни в началото и в края на ефекта на медикамента (23). Дискинезиите, които имат дистоничен характер водят по-често до нарушение на нощния сън. Особено значение има ранната сутрешна дистония, която се проявява при изчерпване на ефектите на лево-допа. За такава дистония съобщават около 30% от болни с ПБ, като при 20% се засяга ходилото (3). За лечение на тази форма на дистония е препоръчително заменянето на обикновената лево-допа с форми с контролирано освобождаване или приложение на баклофен (12).

При пациенти с ПБ може да се наблюдава и акатизия, която за разлика от синдрома на неспокойните крака обхваща цялото тяло и не води до сетивни оплаквания (24). Ако акатизията предизвиква затруднено заспиване трябва да се опита промяна във вечерната доза на лево-допа препаратите. Нощният миоклонус при болни с ПБ може да възникне 20-30 пъти на нощ, като най-често няма периодичен характер и не води до нарушение на съня.

МУЛТИСИСТЕМНА АТРОФИЯ И SHY-DRAEGER СИНДРОМ

Мултисистемната атрофия (МСА) представлява екстрапирамидно заболяване, което обхваща паркинсонизъм, церебеларна и автономна дисфункция, изразени в различна степен при отделните индивиди, като водещата симптоматика е паркинсонова. Нарушенията на съня са най-изразени при пациенти с автономно засягане и включват намаление на общото време сън и на парадоксалния сън, обструктивни, централни и смесени апнеи при около половината от болните, и др. Специфична за пациентите с МСА е нощната аддукторна парализа на гласните връзки, която може да доведе и до внезапна смърт по време на сън (27). Лечението и включва навременна трахеотомия, а ранните симптоми са инспираторен стридор и усилване на хъркането.

За болните с МСА е характерна и повишената честота на ПППС, като тя е дори по-висока от тази при болни с изолирана ПБ.

При пациенти с автономни нарушения често се прилагат кортизонови препарати срещу артериалната хипотония през деня. Това лечение може да доведе до тежка нощна хипертония, поради което не се препоръчва вземането на такива медикаменти непосредствено преди сън. Друго характерно нарушение при болните със Shy-Draeger синдром са дихателните дизритмии по време на сън, които настъпват в резултат на засягане на булбарния дихателен център и неговите връзки с вагуса.

За удобство ще разгледаме в тази група и спиноцеребеларните атаксии и оливопонтocereбеларните атрофии, които не се отличават съществено по характеристиките на съня от МСА. Наблюдавани са ПППС, обструктивни, централни и смесени апнеи, но по-слабо изразени отколкото при МСА.

ПРОГРЕСИВНА СУПРАНУКЛЕАРНА ПАРАЛИЗА

Най-типично за това заболяване е намаляването на парадоксалния сън както по брой периоди парадоксален сън, така и по тяхната продължителност. Запазена е обаче атонията по време на парадоксалния сън, а по време на бавновълновия сън се регистрира засилена атония (28). Не са установени значими нарушения на дишането по време на сън.

Засягането на нощния сън при по-редките екстрапирамидни синдроми е недостатъчно описано в литературата, но като правило оплакванията на пациентите не се отличават значително от тези при ПБ.

ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ И ФОКАЛНИ ДИСТОНИИ

Основни заболявания в тази група са торзионната дистония и спастичния тортиколис. При изследване на нощния сън повечето автори в литературата установяват, че дистоничните движения постепенно намаляват, а понякога и напълно изчезват по време на сън (29). По време на парадоксалния сън дистоничните явления напълно изчезват на фона на запазена мускулна атония. Най-изразено е подобрението при спастичния тортиколис, при който дори самото поставяне на аксиалната мускулатура в легнало положение намалява оплакванията, а по време на сън те напълно изчезват. Независимо от положителните ефекти на съня при тази група заболявания са регистрирани намалена ефективност на съня, намаление на парадоксалния и бавновълновия сън и др., които се подобряват значително след хирургично лечение на основното заболяване.

Специфична форма на дистония с предимно нощна проява е нощната торзионна дистония. Тя се проявява по време на бавновълновия сън с внезапно настъпила най-често аксиална дистония, неволеви движения и явления на вокализация, най-често без промени в ЕЕГ по време на пристъпите. Независимо от това този вид дистония се причислява към епилепсиите и много добре се повлиява от лечение с карбамазепин. Нощната торзионна дистония често се използва като синоним или се определя като подвид на нощната фронтална епилепсия, при която дистоничните движения могат да имат по стереотипен и комплексен характер (30). Този вид епилептични прояви често се бъркат в практиката с банални парасомнии, въз основа само на неволевите движения. В нашата лаборатория също бяха диагностицирани случаи на деца, които бяха изпратени с вероятни диагнози нощен страх и бруксизъм, а при видеомониторинг се оказа, че се касае за гърчови състояния. Такива случаи изискват полисомнографски и видеозапис за поставяне на точната диагноза.

ХОРЕИЧНИ СИНДРОМИ

Хореичните явления намаляват, но никога не изчезват по време на сън. При събуждане те се появяват отново както и по време на повърхностния сън. Основните нощни наблюдения са направени при пациенти с хорей на Хънтингтон, при които се смята че нарушенията на нощния сън се засилват с прогресиране на заболяването. При болни с хорей от други типове (напр. при съдова генеза) се наблюдават същия тип отклонения в нощния сън: намалена ефективност на съня, трудно, понякога до невъзможно заспиване, чести събуждания, увеличена плътност на сънните вретена (31).

GIL DE LA TOURETTE СИНДРОМ

Това заболяване характерно за детската възраст, често е съчетано с обсесивно-компулсивно поведение и синдром на свръхактивност с понижено внимание. Простите и комплексни тикове продължават по време на I и II-ри стадий на бавновълновия сън, но са с по-малка честота. При пациенти с тикова болест често се наблюдават парасомнии (кошмари, сомнамбулизъм, ПДКС). Нарушенията на съня са по-изразени при деца, които имат и дефицит на вниманието (32). Често се наблюдава и сънна апнея при деца с тикова болест, която може да доведе до внезапна смърт по време на сън или да премине в сънна апнея при възрастните индивиди.

ДЕГЕНЕРАТИВНА ДЕМЕНЦИЯ

При пациенти с болестта на Алцхаймер (АБ) се регистрира намалена ефективност на съня и намаление на дълбоките стадии на съня. Като израз на развиващия се дефицит на холинергичната система в ЦНС се намалява количеството и се удължава латенцията на парадоксалния сън. Нарушенията на съня корелират положително с тежестта на когнитивното засягане. Някои автори демонстрират, че при прецизно изследване наличието на вълни с честота 3-7/мин регистрирани окципитално по време на парадоксалния сън могат да послужат за разграничаване на пациенти с ранна деменция от здрави лица (33). Характеристиките на парадоксалния сън могат да подпомогнат и разграничаването на възрастни болни с депресия от тези с АБ.

В литературата се дискутира широко връзката между сънната апнея и възможността за възникване на деменции като следствие от намалената мозъчна перфузия по време на апнеите. Все още липсват категорични данни, които да свързват сънната апнея с АБ. Не така стои въпросът обаче при деменциите от съдов тип. Известно е, че хабиуталното хъркане и сънната апнея са рисков фактор за възникване на мозъчен инсулт (34), в това число и на лакунарни лезии водещи до деменция. В този смисъл лечението на сънната апнея с CPAP би могло да доведе и до подобрение в когнитивния дефицит.

Малко са литературните източници, в които се изследват разликите между деменциите от дегенеративен и съдов тип. Налага се изводът, че съдовите деменции водят до по-тежко нарушение на циркадианната структура с по-лош нощен сън и повишена сънливост през деня (35). Независимо от вида на деменцията най-честата клинична картина при напредване на болестта е нощното делириозно състояние, известно още като "синдром на залязващото слънце" ("sundowning"). Периодът, по време на който настъпва обърканост, свръхвъзбуда и понякога агресивност, е обикновено между 5 следобед и 9 вечерта, макар че някои автори посочват и по-късни часове. По отношение на патогенезата на "синдрома на залязващото слънце" съществуват много хипотези. Една от тях е фокусирана върху ролята на социалните фактори. Много от пациентите с деменции се намират в социални заведения, в които задължително се спи през деня, а това допълнително влошава нощния сън. След безсънна нощ обикновено пациентите са сънливи и спят през деня и така се формира порочен кръг, който води до хронифициране на нарушенията. Много често персоналът в домовете не се съобразява със съня на пациентите и го прекъсва заради манипулации, при застъпване на смените и т.н., а внезапните събуждания при болни с деменция, дори когато са спонтанни, водят до объркане и възбуда (36). Такива събуждания могат да се предиз-

викат и от апнеи и десатурации по време на сън. Друга хипотеза счита, че "синдромът на залязващото слънце" възниква в резултат на внезапно събуждане по време на парадоксалния сън и отразява сънищата на пациентите. Не на последно място нощното делириозно състояние може да е резултат на първично нарушена температурна и/или циркадианна регулация (36).

ДИАГНОЗА НА РАЗСТРОЙСТВАТА НА СЪНЯ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Диагностицирането на тези нарушения изисква подробни анамнестични данни за настоящите и минали оплаквания на пациентите и особено за вида на приеманите от тях медикаменти. Анамнезата винаги трябва да се снима и от партньора или лицето, което се грижи за пациента. Не трябва да се пропускат данни за дихателни нарушения по време на сън, психиатрични заболявания и злоупотреби. Лабораторните методи за изследване на съня включват полисомнография (ПСГ), тест за многократно изследване латенцията на заспиване (ТМЛЗ), актиграфия.

ПСГ включва регистрация на ЕЕГ, ЕМГ, ЕОГ, ЕКГ, дихателни параметри, сатурация и видеография. Тя е показана при пациенти със съмнение за сънна апнея и други дихателни нарушения и вторична хиперсомния. ПСГ се използва за разграничаване на дигителните нарушения по време на сън – напр. парасомнии по време на бавновълновия и парадоксалния сън, нощна пароксизмална дистония, внезапни събуждания с последващ делир и др. Особено важна в диференциалнодиагностично отношение е видеографията. Много по-рядко ПСГ може да послужи за диференциална диагноза на различните видове деменции.

Регистрацията на ПСГ при пациенти с деменции е силно затруднена, поради трудната адаптация на болните към лабораторните условия и невъзможност да им се обясни естеството на записа. При събуждане в непозната обстановка пациентите са объркани, възбудени и е възможно да напуснат лабораторията своеволно.

Друго затруднение от техническо естество е определянето на стадията на съня при пациенти с деменции и екстрапирамидни нарушения. Наличието на парадоксален сън без атония при ПБ затруднява разграничаването му от будно състояние. При пациенти с деменция е наличие общо забавяне на ЕЕГ и регистриране на бавни вълни под 2/мин в централните отвеждания в будно състояние, което прави трудно разграничаването на повърхностните стадии на бавновълновия сън. Бавните вълни са понякога с честота под 0.5/мин и могат да персистират и по време на парадоксалния сън. Тези особености оправдават предложението на някои автори да не се определят стадията на ортодоксалния сън от I до 4 при пациенти с деменция, а той да се класифицира само като ортодоксален и парадоксален.

ТМЛЗ обективизира наличието на повишена сънливост през деня. Провежда се в 5 сесии от по 20 минути на всеки 2 часа, като се отчитат латенцията на заспиване и наличието на парадоксален сън в началото на заспиването. Повишена сънливост през деня (скъсена латенция на заспиване под 5 минути) се регистрира при нарушен нощен сън, сънна апнея и др. ТМЛЗ може да помогне за диагноза на случаи с нарколепсия с късно начало, симптоматична нарколепсия, или нарколепсия в комбинация с други невродегенеративни заболявания. Патогномонични за диагнозата са 2 или повече епизода с парадоксален сън в началото на заспиването.

Актиграфията е изследване, при което пациентите носят (най-често на ръката си) детектор за регистриране на движение в продължение на по-продължителен период от време (напр. седмица). Тя е удобна за приложение и може да послужи за диагностициране на циркадианни нарушения при невродегенеративни заболявания.

ЛЕЧЕНИЕ НА НАРУШЕНИЯТА НА СЪНЯ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Лечението на нарушенията на съня при невродегенеративни заболявания включва немедикаментозни и медикаментозни средства. Към немедикаментозните се причисляват правилата за хигиена на съня, които включват спазване на редовни часове за лягане и ставане, както и избягване на физическа и психическа активност и кофеин-съдържащи храни и напитки във вечерните часове. За пациентите с деменция е особено важно да не спят през деня и да упражняват умерена физическа активност на открито при ярка слънчева светлина, особено в следобедните часове и вечер, което води до по-късно заспиване и подобряване на нощния делур. Съществуват и методи за изкуствено облъчване с ярка светлина, които дават обнадеждаващи резултати (37). Не трябва да се пропуска и лечението на тревожността и депресията, както и на съпътстващите вътрешни и костно-ставни заболявания, които допълнително влошават качеството на съня на пациентите в по-напреднала възраст.

При пациенти със сънна апнея и невродегенеративни заболявания не трябва да се забравя, че средство на избор е лечението с постоянно позитивно налягане (CPAP), което подобрява както нощния сън, така и дневната сънливост и когнитивната функция.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

При пациенти с ПБ, при които има двигателна симптоматика през нощта (независимо дали става въпрос за хипо- или хиперкинези), трябва да се добави лево-допа преди лягане като за предпочитане са формите с контролирано освобождаване (Sinemet CR, Мадорар HBS). Подобър е ефектът на ниските дози лево-допа (Sinemet CR25/100), като при нужда може да се добави още една доза по-късно през нощта. Високите дози лево-допа могат да имат негативен ефект върху заспиването, да предизвикат събуждания и/или дискинези. Добавянето на СОМТ-инхибитор (толканон, ентакапон) към лево-допа препаратите може да удебжи неговия ефект. Алтернатива на лево-допа препаратите са допаминовите агонисти с по-продължителен ефект напр. бромокриптин, прамипексол, ропинорол. Винаги трябва да се отчита, че сами по себе си тези препарати да предизвикат нарушения на съня.

Парасомниите при невродегенеративни заболявания се лекуват със същите средства както в общата популация. При наличие на поведенчески промени по време на парадоксалния сън средство на избор е клоназепамът. ПДКС и синдромът на неспокойните крака при ПБ се лекуват с вечерна доза лево-допа и/или допаминови агонисти, а ако болният вече получава лево-допа се добавя клоназепам, а в последствие дори и опиоидни препарати. При наличие на инсомния и/или чести събуждания може да се опита лечение със золпидем, зопиклон или темазепам. Понякога се налага приложение на комбинация от медикаменти. Нощните халюцинации и психотични прояви се повлияват добре от клозапин.

При пациенти с хорей (включително от съдов произ-

ход) приемът на халоперидол или резерпин във вечерните часове подобрява всички параметри на нощния сън.

Лечението на нощния делур при пациенти с деменция става по правило с антипсихотични медикаменти в ниски дози халоперидол (0.5- 1 мг), тиоригазин (25 мг) и др. Неприятни странични ефекти от тази терапия са екстрапирамидните и ортостатичната хипотензия. Друга възможност са селективните допаминови и серотонинови антагонисти като клозапин (12.5-25 мг), рисперидон (1-2 мг) и оланзапин (1-15 мг). Под въпрос е приложението и дозата на мелатонина при пациенти с АБ, като се обсъждат дозировки от 0.5 до 10 мг вечер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chokroverty S. Sleep and degenerative neurologic. *Neurolog Clin* 1996; 14:807-826.
2. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1982; 5:183-194.
3. Less AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11:512-519.
4. Schenk CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of Parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996; 46:388-393.
5. Chokroverty S. The spectrum of ventilatory disturbances in movement disorders. In: Chokroverty S., ed. *Movement disorders*. Costa Mesa, CA: PMA, 1990:365.
6. Ferini-Strambi L, Franceschi M, Pinto P, Zucconi M, Smirne S. Respiration and heart rate variability during sleep in untreated Parkinson's patients. *Gerontology* 1992; 38:92-98.
7. Hardie RJ, Efthimiou J, Stern GM. Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:1326.
8. Carter J, Carroll S, Cannon MC. Sleep disruption in untreated Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40(suppl 1):220.
9. Friedman A. Sleep pattern in Parkinson's disease. *Acta Med Pol* 1980; 21:193-199.
10. Laihin A, Alihanka J, Raitasuo S, Rinne UK. Sleep movements and associated autonomic nervous activities in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1987; 76:64-68.
11. Lees AJ. Sustained release of l-dopa (Madopar HBS) in the treatment of nocturnal and early morning disabilities in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987; 27(suppl 1): 126-134.
12. Pahwa R, Busenbark K, Huber SJ, Michalek D, Hubble JP, Koller WC. Clinical experience with controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:677-681.
13. Leeman AL, Oneil CJ, Nicholson PW et al. Parkinson's disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24:637-643.
14. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RL. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment induced hallucinations. *Ann Neurol* 1993; 34:710-714.
15. Starkstein SE, Preziosi TJ, Robinson RG. Sleep disorders, pain and depression in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1991; 31:352-355.
16. Menza MA, Rosen RC. Sleep in Parkinson's disease: the role of depression and anxiety. *Psychosomatics* 1995; 36:262-266.
17. Van Hilten B, Hoff JJ, Huub AM, et al. Sleep disruption in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 51:922-928.
18. Mayer G, Ewert Meier K, Klinik Hephata. Selegeline hydrochloride treatment in narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18:306-319.
19. Gillin JP, Post RM, Wyatt RG, et al. REM inhibitory effect of l-dopa infusion during human sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 35:181-186.
20. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47:1085-1087.
21. Mecu G, Alessandri A, Gisutini P, Bonifati V. Risperidone in levodopa induced psychosis in advanced Parkinson's disease: an open-label, long-term study. *Mov Disord* 1997; 12:610-612.
22. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:1219-1221.
23. Marconi R, Lefebvre-Caparas D, Bonnet AM, et al. Levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease: phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord* 1994; 9:2-12.
24. Linzasoro, Marti Masso JF, Suarez JA. Nocturnal akathisia in Parkinson's disease, treatment with clozapine. *Mov Disord* 1993; 17:174.
25. Dyken ME, Rodnitzky RL. Periodic, aperiodic, and rhythmic motor disorders of sleep. *Neurology* 1992; 42(suppl 6):68-74.
26. Askenasy JJ, Weitzman ED. Are aperiodic movements in sleep a basal ganglia disorder? *J Neurol Trans* 1987; 70:333-347.
27. Sadaoka T, Kakitsuba N, Fujiwara Y, Kanai R, Takahashi H. Sleep-related breathing disorders in patients with multiple system atrophy and vocal cord palsy. *Sleep* 1996; 19:479-484.
28. Montplaisir J, Petit D, Deary A, et al. Sleep and quantitative EEG in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1997; 49:999-1003.
29. Fish DR, Sawyers D, Allen PJ, Blackie JD, Lees AJ, Marsden CD. The effect of sleep on the dyskinetic movement of Parkinson's disease, Gil de la Tourette syndrome, Huntington's disease and torsion dystonia. *Arch Neurol* 1991; 48:210-214.
30. Hirsh E, Sellal F, Maton B, Rumbach L, Mareseaux C. Nocturnal paroxysmal dystonia: a clinical form of focal epilepsy. *Neurophysiol Clin* 1994; 24:207-217.
31. Wiegand M, Moller AA, Schreiber W, Laurer C, Krier JC. Nocturnal sleep in Huntington's disease. *J Neurol* 1991; 238:203-208.
32. Allen RP, Singer HS, Brown JE, Salam MM. Sleep disorders in Tourette syn-

- drome: a primary or unrelated problem? *Pediatr Neurol* 1992; 8:275-280.
33. Prinz PN, Larsen LH, Moe KE, Vitiello MV. EEG markers of early Alzheimer's disease in computer selected tonic REM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83:36-46.
34. Palomacki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology* 1992; 6:75-82.
35. Aharon-Peretz J, Masiah A, Pillar T. Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of Alzheimer type. *Neurology* 1991; 41:1616-1619.
36. Bliwise DL, Carroll JS, Lee KA, Nekich JC, Dement WC. Sleep and sun-downing in nursing home patients with dementia. *Psychiatry Res* 1993; 48: 277-292.

Адрес за кореспонденция:

М. Миланова

Клиника по неврология, МБАЛ "Царица Йоанна"

София, ул. "Бяло море" 8

тел: 02/9432-571

Обзор НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ ПРИ НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

М. Миланова

МБАЛ "Царица Йоанна", Клиника по неврология

SUMMARY

SLEEP DISORDERS IN NEUROMUSCULAR DISEASE

M. Milanova

Sleep disorders in neuromuscular disease are common and the breathing function during the night is predominantly disturbed. In some studies up to 42% of the patients with neuromuscular diseases have also sleep disorders. Many of these patients have also diaphragmatic, chest wall and pharyngeal weakness, restrictive lung disorders and are overweighted, which also alter the breathing function. The alteration is more pronounced during sleep because of physiological characteristics of breathing during the night without volitional control and with some other changes in regulation of respiration. REM-sleep represents a unique condition with muscular hypotonia, during which only the diaphragm carries out the respiratory function. Because of this, REM-sleep is considered the most vulnerable phase for breathing disorders in neuromuscular disease patients. Diaphragmatic weakness is the most important determinant of development of respiratory failure during sleep in neuromuscular disease.

Sleep disturbances are seen in many neuromuscular disorders: poliomyelitis, diabetic and other neuropathies, Guillain-Barre syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, myotonic dystrophy, Duchenne muscular dystrophy, myasthenia gravis, paraneoplastic syndrome etc. Symptoms and signs from history pointing sleep-disordered breathing are nocturnal snoring, frequent arousals, restlessness, sleepiness and impaired psychomotor function during the day. In all cases when sleep disorders are suspected polysomnography or limited polygraphy must be performed to obtain accurate diagnosis.

Treatment of choice of nocturnal apneas and hypopneas is continuous positive airway pressure (CPAP) or bilevel positive airway pressure (BiPAP). Nocturnal oxygen therapy alone has not been shown to be effective. Non invasive intermittent positive pressure ventilation (IPPV) with nasal mask and portable respirator is getting popular in the treatment of sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease.

Key words: neuromuscular disease, sleep disordered breathing, diaphragmatic weakness.

РЕЗЮМЕ

Разстройствата на съня при невромускулни заболявания са често и обхващат най-вече дихателната функция. В някои проучвания те се срещат в до 42% от изследваните пациенти с невромускулни заболявания. При тези болни се наблюдават редица нарушения като слабост на диафрагмата, гръдната и фарингеалната стена,

рестриктивни заболявания на белия дроб, наднормено тегло и др., които могат да доведат до засягане на дихателната функция. То е по-изразено по време на сън, поради физиологичните особености на нощното дишане с отпадане на волевия контрол и промени в дихателната регулация. Парадоксалният сън представлява уникално състояние на мускулна хипотония, по време на което единствено диафрагмата осъществява дихателната функция и поради това е най-вулнерабилната фаза за настъпване на дихателни нарушения при невромускулни заболявания. Слабостта на диафрагмата е най-важният определящ фактор за развитие на дихателна недостатъчност по време на сън при невромускулни заболявания.

Нарушения на съня се описват при редица нозологични единици с невромускулно засягане като напр. полиомиелит, синдром на Гилен-Баре, диабетна и други невропатии, латерална амиотрофична склероза, миотонична дистрофия, мускулна дистрофия тип Дюшен, миастения гравис, паранеопластични синдроми и др. Анамнестичните данни, които говорят за нарушение на дишането по време на сън при невромускулни заболявания са хъркане, често събуждания и двигателно безпокойство, сънливост и затруднени психомоторни функции през деня. При подозрение за такова нарушение е уместно провеждането на полисомнографско изследване или лимитирана полиграфия за поставяне на точната диагноза.

Средство на избор за лечение на нощните апнеи и хипопнеи е продължителното позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP) или двустепенното позитивно налягане в дихателните пътища (BiPAP). Самостоятелното приложение на нощна кислородотерапия не е показало достатъчна ефективност. Неинвазивна интермитентна вентилация с позитивно налягане (IPPV) прилагана чрез назална маска и малък портативен респиратор набира все по-голяма популярност за лечение на нарушенията на нощното дишане при пациенти с невромускулни заболявания.

Ключови думи: невромускулни заболявания, нарушение на нощното дишане, диафрагмална слабост.

1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА НОЩНОТО ДИШАНЕ ПРИ НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Нарушенията на съня при невромускулни заболявания са предимно дихателни. Контролът на дишането се осъществява посредством дихателния център в продълговатия мозък, който изпраща импулси до дихателните мус-

кули - диафрагма, външни интеркостални мускули, допълнителни инспираторни мускули и диататорната мускулатура в горните дихателни пътища (ГДП). Стимулите, които модулират дихателната функция са химични, механични и поведенчески. По време сън отпада волевия контрол на дишането и водещи остават метаболитната и механичната компонента. Рецепторите за въглероден двуокис реагират на повишеното му ниво като предизвикват хипервентилация. Понижението на парциалното налягане на кислорода под 60 мм Hg също предизвиква хипервентилационен отговор, а много ниските нива на кислорода могат да подтиснат дихателния център. Хипоксията и хиперкапнията по време на сън предизвикват събуждания, които се регистрират макроскопски или чрез промени в ЕЕГ (алфа-ритъм). Механичните рецептори в гръдната стена и белите дробове реагират на разтягането и свиването и. Те предават импулси до и от дихателния център по нервус вагус като също могат да ускорят дишането или да го напавят поповърхностно (1). По време на бавновълновия (ортодоксален) сън настъпват редица промени в дихателната функция. В повърхностните стадии на бавновълновия сън дишането се регулира от парциалното налягане на кислорода и въглеродния двуокис, но чувствителността на рецепторите към хипоксията и хиперкапнията намалява и вентилаторният отговор към настъпващите промени става по-слаб. Дишането е нерегулярно и нестабилно (2). С настъпването на по-дълбок сън (продължителен 2-ри стадий, 3-ти и 4-ти стадий на съня) се стабилизира и дишането. То става равномерно, макар че е с намалена дихателна честота и дихателен обем. Причините за стабилизацията на дишането по време на бавновълновия сън остават спорни. Нарастващата мускулна хипотония по време на сън обхваща и мускулатурата на ГДП като по този начин води до повишено съпротивление в ГДП.

Парадоксалният сън има дестабилизиращ ефект върху дишането. То става променливо по честота и амплитуда, с намалена минутна вентилация и не се влияе от хипоксия, хиперкапния и други метаболитни промени. Мускулната атония по време на парадоксалния сън обхваща интеркосталните и допълнителните дихателни мускули, както и мускулатурата на ГДП, но не засяга диафрагмата.

При пациенти с невромускулни заболявания се наблюдават редица нарушения като слабост на диафрагмата, гръдната и фарингеалната стена, рестриктивни заболявания на белия дроб, наднормено тегло и др., които могат да доведат до засягане на дихателната функция. Това засягане е по-изразено по време на сън, поради изброените по-горе физиологични особености на нощното дишане. Парадоксалният сън представлява уникално състояние на мускулна хипотония, по време на което единствено диафрагмата осъществява дихателната функция. При някои невромускулни заболявания като малтазно-киселинен дефицит, дихателните нарушения по време на парадоксалния сън и диафрагмалната дисфункция, често предшестват слабостта в каръниците (3). При други генерализирани миопатии (мускулна дистрофия на Дюшен) нарушенията на нощното дишане настъпват в по-късен стадий от еволюцията на заболяването.

Като правило всички пациенти с диафрагмална дисфункция са предразположени към развитие на дихателна слабост по време на парадоксалния сън. Засягането на нервус френикус с последваща парализа на диафрагмата се наблюдава при изолирани травми на нерва, генерализирани невропатии и заболявания на двигателните невро-

ни. Едностранната парализа на диафрагмата може да бъде асимптоматична, но двустранното засягане е животозастрашаващо състояние (4,5). Частичното засягане на диафрагмата (пареза) често остава недиагностицирано и се проявява най-силно нощем (особено по време на парадоксалния сън), като води до повтарящи се апнеи, хипопнеи и десатурации. Дихателните паузи по време на сън водят до чести събуждания, фрагментация на съня и последваща вторична хиперсомния. Други оплаквания на болните с дихателно нарушение по време на сън и алвеоларна хиповентилация, са сутрешно главоболие, неотморяващ сън, загене, повръщане и симптоми на белодробно сърце. Тази симптоматика се овладява напълно след лечение на дихателното нарушение (6).

Парализа на диафрагмата е описна при редица неврологични заболявания: гръбначно-мозъчни травми, полиомиелит, синдром на Гилен-Баре, диабетна невропатия, невропатия след дифтерия, бери-бери, алкохолна невропатия, невропатия на брахиалния плексус, оловна невропатия, травми, латерална амиотрофична склероза (ЛАС), миотонична дистрофия, мускулна дистрофия тип Дюшен, паранеопластични синдроми (7). Диафрагмалната слабост има водеща роля за възникване на дихателни нарушения при болни с невромускулни заболявания. Тази слабост е най-силно изразена по време на парадоксалния сън, особено при положение по гръб, когато може да доведе до най-тежки десатурации и хиповентилация.

Съществуват и допълнителни фактори, които могат да предизвикат нарушение на нощното дишане при пациенти с невромускулни заболявания. В резултат на честата при тези заболявания сколиоза се стига до допълнително влошаване на функцията на диафрагмата и мускулите на гръдната стена. В тази група болни е налице и повишена честота на рестриктивни заболявания на белия дроб като следствие както на механични фактори, така и на микроателектази поради хронична хипобентилация, аспирация и зарръжка на секрети.

По време на сън се засилва и слабостта на диататорната мускулатура на ГДП, което води до повишено съпротивление в ГДП, хипопнеи и апнеи. Дихателното нарушение може да се засили под въздействие на допълнителни анатомични особености на болните с невромускулни заболявания: хипертрофия на тонзилите, наднормено тегло, малформации на лицевия череп съпроводени с микрогнатия и дизморфия на мандибулата (8).

Поради наличната мускулна слабост болните са предразположени към заседнал начин на живот и затлъстяване. Затлъстяването допълнително нарушава функцията на диафрагмата и интеркосталната мускулатура, които са първично засегнати от основното заболяване. От друга страна акумулирането на мастна тъкан в областта на шията води до повишаване на съпротивлението в областта на орофаринкса и увеличава възможността за възникване на апнеи и хипопнеи.

Нощната хиповентилация, хипоксемия и хиперкапния, водят до намалена чувствителност на централните и периферните химиорецептори и до възникване на централна алвеоларна хиповентилация. Комбинацията от мускулна дисфункция и централно засягане на дишането превръщат пациентите с невромускулни заболявания във високо рискова група по отношение на нарушенията на нощното дишане. В подкрепа на тези разсъждения са и намерените в литературата данни за повишена честота (до 42%) на дихателни нарушения по време на сън при пациенти с различни невромускулни заболявания спрямо общата популация (9,10).

2. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА НАРУШЕНИЯТА НА СЪНЯ ПРИ НЯКОИ НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ЛАТЕРАЛНА АМИОТРОФИЧНА СКЛЕРОЗА

Поради наличието на дегенерация на кортикоспиналния, кортикобулбарния път и предния рог, ЛАС е заболяването, което с най-голяма вероятност би трябвало да води до нарушение на нощното дишане. Данните от литературата обаче са противоречиви. Някои автори демонстрират повишена честота на разстройствата на съня и дихателните нарушения по време на сън при пациенти с ЛАС (11). Други намират, че установените обструктивни апнеи по време на сън при ЛАС имат по-малко значение за качеството на съня и кислородната десатурация от хиповентилационния синдром (12). Наличието на булбарна симптоматика и нозолалия при пациенти с ЛАС е свързано с повишена честота на обструктивната сънна апнея (13). При пациенти с дисфункция на нервус френукус може да се очаква парализа на диафрагмата съпроводена с по-тежки дихателни нарушения, особено по време на парадоксалния сън.

Фасцикулациите при ЛАС рядко водят до нарушен нощен сън. Друго по-често нарушение на съня при ЛАС е синдромът на периодични движения в крайниците. При някои болни се наблюдава фрагментация на съня без да се установени дихателни нарушения и периодични движения. Обяснение на този факт се търси в наличието на афективни разстройства, болка, натрупване на секрети в дихателните пътища, крампи или неудобна поза в леглото.

При пациенти с ЛАС и дихателно нарушение по време на сън е препоръчително лечението с продължително позитивно налягане (CPAP), особено ако е налице булбарна или диафрагмална дисфункция. То спомага както за подобряване на нощното дишане, така и за овладяване на оплакванията от повишена сънливост и уморемост през деня и по този начин води до по-добро качество на живот на пациентите.

ПОЛИОМИЕЛИТ И СЪСТОЯНИЕ СЛЕД ПОЛИОМИЕЛИТ

При остър полиомиелит са били описани редица нарушения на дишането и съня. Водеща е ролята на централната дизрегулация на дишането, както и на обструктивните и смесени дихателни събития. При някои от болните се развива така нареченият постполиомиелитен синдром години след острия период на болестта – прогресивна уморемост, болки в мускулите, главоболие рано сутрин и слабост в незасегнати от болестта мускули. В голяма степен този синдром се отдава на наличието на дихателно нарушение по време на сън – централни, обструктивни и смесени апнеи (14,15). Друга причина за нарушеното нощно дишане е кифосколиозата и нарушената функция на торакоабдоминалните и допълнителните дихателни мускули.

Лечението на обструктивните и смесени сънни апнеи е с CPAP, а хиповентилационните състояния подлежат на лечение с неинвазивна (назална маска) интермитентна вентилация с позитивно налягане (IPPV) (15). При всички пациенти прекарвали полиомиелит, които се оплакват от нарушен нощен сън и дневна сънливост, е наложително провеждане на диагностична полисомнография за уточняване на подлежащите, най-често дихателни нощни нарушения.

МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

Миастения гравис е заболяване на невромускулното предаване, което се характеризира със слабост и уморемост на напречно-набръздената мускулатура. Засягат се външните очни (птоза, диплопия), лицевите и гърбачелните мускули. Често е затруднена фонацията и гълтането, а при по-генерализираните форми се засягат и проксималните мускули на крайниците, диафрагмата и допълнителните дихателни мускули, което може да доведе до развитие на дихателна недостатъчност. Някои болни имат оплаквания от сутрешно главоболие, задух и дневна сънливост, които най-вероятно са резултат от нарушеното нощно дишане, настъпилите в резултат на диафрагмална слабост апнеи, кислородната десатурация и хиперкапнията. При пациенти в напреднала възраст и наднормено тегло слабостта на диафрагмата е по-изразена както през деня, така и през нощта (16). В полисомнографите на пациенти с миастения гравис се регистрират повишен апнея/хипопнея индекс, повишено количество обструктивни и смесени апнеи, особено по време на парадоксалния сън, увеличение на повърхностните стадии на съня за сметка на намалено количество дълбок и парадоксален сън. При наличие на повишена сънливост през деня при пациенти с миастения гравис трябва да се предположи нарушение на нощното дишане. Уместно е да се проведе полисомнографско изследване или респираторна полиграфия за уточняване на тежестта на нарушението и степента на кислородна десатурация. Дихателното нарушение се повлиява добре от вечерна доза пиридостигмин (по-добре е да се прилага препарат с контролирано освобождаване).

МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЯ

При пациентите с миотонична дистрофия може да се наблюдава хиперсомния с повишена дневна сънливост, труден събуждане сутрин и повишено количество сън през деня (17). Други нарушения на нощния сън регистрирани полисомнографски са фрагментация на съня, инсомния, скъсена латенция за парадоксалния сън и дори подобно на нарколепсията – парадоксален сън в началото на заспиването (18). Обяснение за хиперсомнията може да се търси в алвеоларната хиповентилация или наличието на сънна апнея. Хиперсомнията при болните с миотонична дистрофия персистира и след овладяване на симптомите на сънна апнея с CPAP-лечение, което показва, че тя по-скоро се дължи на засягане на ЦНС от основното заболяване.

При пациенти с умерена тежест на заболяването се установява хистологична дегенерация и дисфункция на дорзомедиалните ядра на таламуса (с еозинофилни цитоплазмени включвания), която води до хиперсомния, апатия, умствена деградация и забавяне на алфа-ритъма в ЕЕГ (19). Еозинофилните включвания са израз на блокирането на екскрецията на специфичен белтък, произведен от клетките на таламуса и на последващата невронална дегенерация.

С напредване на заболяването когнитивните функции, ЕЕГ-находката и сънят при болните с миотонична дистрофия се влошават, като състоянието имитира почти напълно медуларен таламичен синдром. При тези болни се установява и уголемяване на третия вентрикул, като следствие на дегенерацията на медуларните части на таламуса.

При болните с миотонична дистрофия се установяват централни апнеи и алвеоларна хиповентилация по време на сън. Тези нарушения са резултат както на прогресиращата мускулна слабост, така и на невронална дегенерация в ЦНС.

Понякога рутинната полисомнография не показва сериозни изменения, но при езофагеална манометрия се установява повишено съпротивление в ГДП. Повишеното съпротивление в ГДП е резултат най-често на забавен растеж на мандибулата и лицевия череп в ранния етап от развитието на заболяването. То се среща често в комбинация с централни апнеи и хипопнеи. Ако стенозата в орофаринкса е по-голяма могат да се регистрират и обструктивни сънни апнеи. Дихателните нарушения се регистрират по време на бавно-възновния и парадоксалния сън, като са най-изразени по време на фазичната компонента на парадоксалния сън. Съществуват литературни данни, които сравняват пациенти с миотонична и не миотонична мускулна слабост и показват, че нарушенията на нощното дишане са по-изразени в групата с миотония, което показва, че дихателното засягане не е директно следствие на мускулната слабост (20).

ДРУГИ МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ, МЕТАБОЛИТНИ МИОПАТИИ

При пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен водеща роля играе както мускулната слабост, така и деформацията на гръдния кош и гръбнака, която води до вторични белодробни усложнения. При шест болни с мускулна дистрофия е установена хиповентилация по време на всички стадии на съня, като при пет от тях са регистрирани десатурации повече от 5% по време на парадоксалния сън (21). Други автори не намират нощна хиповентилация при болни с напреднала мускулна дистрофия тип Дюшен, а установяват по-скоро фрагментация на съня и намалено количество парадоксален сън, които отдават на централна неврологична дисфункция (22).

При болни с някои редки конгенитални миопатии са описани редица централни нарушения на нощното дишане с последващи дневни оплаквания (немалинова миопатия, малтазен дефицит, синдром на Kearns-Sayre и др.). При всички описани случаи за възникване на нарушение в нощното дишане водеща е ролята на диафрагмалната слабост, особено по време на парадоксалния сън, когато мускулната атония е по-изразена.

НЕВРОПАТИИ

При пациенти с херeditарна моторна и сензорна невропатия (болест на Шарко-Мари-Тут) усложнена със захарен диабет е наблюдавана парализа на диафрагмата вследствие на засягане на нервус френикус (23). От литературата е известно, че захарният диабет е рисков фактор за сънна апнея при мозъчен инсулт (24). В една наша работа ние показахме, че захарният диабет корелира с тежестта на сънната апнея, независимо от телесното тегло (25). Този факт ни кара да вярваме, че диабетът е по-скоро рисков фактор отколкото последствие на сънната апнея при болни с инсулт.

Връзката между захарния диабет и СА има две старни. От една страна СА може да има диабетогенно действие, което се осъществява посредством повишаването на нивото на катехоламините и кортизола през нощта. От друга страна диабетът може да предизвика автономна невропатия и посредством промяна на вазалния тонус в дихателните пътища да стимулира възникването на СА (26).

3. ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА НАРУШЕНИЯТА НА СЪНЯ ПРИ НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Най-важните анамнестичните данни, които говорят за нарушение на дишането по време на сън при невромускулни заболявания са шумно и неравномерно хъркане, честы събуждания и двигателно безпокойство, епизоди на съ-

буждане с чувство на задушаване и гр. Не по-малко важни са и дневните оплаквания: труден събуждане, повишена сънливост, уморемост, затруднения в психомоторните функции. При напредване на основното заболяване може да се наблюдават белези на белодробно сърце както през нощта, така и при събуждане - цианоза, отоци по крайниците, главоболие, повръщане и гр. За отбелязване е, че дори пациенти с леки и умерени форми на основното заболяване могат да имат значително нарушение на нощното дишане. При всяко подозрение за такова нарушение е уместно провеждането на полисомнографско изследване за уточняване на вида и степента на засягането. При съмнение за дихателно нарушение за удобство може да се регистрират само дихателни и сърдечни параметри с валидирани за целта устройства за респираторна полиграфия (9). Допълнителна информация за състоянието на дишането може да се получи от белодробните функционални изследвания и кръвно-газовия анализ. При наличие на отклонения, тези изследвания предполагат възникване на нарушения в нощното дишане.

Лечението на дихателните нарушения по време на сън има за цел овладяване на апнеите, десатурациите и сърдечните промени, като заедно с това се подобри и дневната активност и сомнолентност. Средство на избор за лечение на нощните апнеи и хипопнеи е продължителното позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP), което се прилага с назална маска. При пациенти с невромускулни заболявания по-добре се толерира двустепенното позитивно налягане в дихателните пътища (BiPAP), при което позитивното налягане е различно при вдишване и издишване (27). Този режим наподобява неинвазивната интермитентна вентилация с позитивно налягане (IPPV), поради това че най-често налягането при вдишване е по-високо от това при издишване и в по-ранните етапи на невромускулните заболявания е ефективен почти колкото изкуствената белодробна вентилация. Самостоятелното приложение на нощна кислородотерапия не е показало достатъчна ефективност (изключение са някои форми на изолирана десатурация по време на парадоксалния сън). То е показано само ако кислорода се подава допълнително към CPAP-маската, когато при самостоятелно лечение с CPAP не се постига достатъчно овладяване на апнеите, хипопнеите и хиповентилацията.

Неинвазивна интермитентна вентилация с позитивно налягане (IPPV) прилагана чрез назална маска и малък портативен респиратор набира все по-голяма популярност за лечение на нарушенията на нощното дишане при пациенти с невромускулни заболявания (28). Тя се прилага относително лесно и чрез нея може да се избегне извършването на трахеостомия и свързаните с нея проблеми, както и значително да се подобри качеството на живот на пациентите (15). При някои болни с тежки структурни промени в гръдния кош и рестриктивни белодробни заболявания може да се наложи трахеостомия и изкуствена белодробна вентилация. Такова лечение е показано и при малки деца, които трудно се адаптират и понасят приложението на назална маска. Кога и как трябва да се премине към изкуствена белодробна вентилация при пациенти с прогресивни невромускулни заболявания и дихателни проблеми е все още индивидуално решение на лекаря. В основата на това решение е качеството на живот на пациентите, като се вземе предвид факта, че нарушението на нощното дишане е само един аспект от цялостната картина на заболяването. Препоръки за приложение на назална неинвазивна вентилация са посочени в консенсусните становища по темата (29).

При някои форми на леки дихателни нарушения по

време на парадоксалния сън и хипотония на фарингеалната стена е показано приложението на трициклични антидепресанти (30). При пациенти с хиперсомния и невромускулни заболявания, които не се подобряват след лечение с СРАР, може да се приложат централни стимуланти за овладяване на дневната сънливост.

ЛИТЕРАТУРА

- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *New Engl J Med* 1977;297(2):92-97.
- White D. Central sleep apnea. In: Kryger, Roth and Dement. Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders. 2000;71:827-839.
- Guilleminault C, Stoohs R, Quera-Salva MA. Sleep-related obstructive and nonobstructive apneas and neurologic disorders. *Neurology* 1992;42(6):53-60.
- Zifko U, Chen R, Remtulla H, et al. Respiratory electrophysiological studies in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:191-194.
- Атанасова Д, Милонова М, Даскалов М, Ишпекова Б, Стаменова П. Електрофизиологично изследване на р. phrenicus при пациенти със синдром на Гулен-Баре. *Българска Неврология* 2004;4(3):под печат.
- Heckmatt JZ, Loh L, Dubowitz V. Nocturnal hypoventilation in children with nonprogressive neuromuscular disease. *Pediatrics* 1989;83:250.
- Parhad IM, Clark AW, Barron KD, et al. Diaphragmatic paralysis in motor neuron disease. *Neurology* 1978;28:18-24.
- Vargervik K. Experiments on the interaction between orofacial function and morphology. *Ear Nose Throat J* 1987;66:201-208.
- Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology* 1996;47:1173-1180.
- Prell M, Sonka K, Nevsimalova I, et al. Sleep in neuromuscular disorders of childhood and adolescence. *J Sleep Res* 2002;11(1):186.
- David WS, Bundlie SR, Mahdavi Z. Polysomnographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;152(suppl 1):29-35.
- Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, et al. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 1996;110:664-669.
- Polouektov M, Levitsky G, Vein A. Sleep-disordered breathing in patients with amyotrophic lateral sclerosis - a role of bulbar syndrome. *J Sleep Res* 2002;11(1):183.
- Guilleminault C, Motta J. Sleep apnea syndrome as long-term sequel of poliomyelitis. In: Guilleminault C, Dement WC, eds. *Sleep Apnea Syndromes*. New York: Alan R Liss, 1978: 309-315.
- Steljes DG, Kryger MH, Kirk BW, Millar TW. Sleep in post-polio syndrome. *Chest* 1990;98:133-140.
- Quera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1992; 31:86-92.

- Park YD, Radtke RA. Hypersomnolence in myotonic dystrophy. *Neurology* 1992; 42 (suppl 3):352.
- Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J, Lynne-Davis P. Respiratory and hemodynamic study during wakefulness and sleep in myotonic dystrophy. *Sleep* 1978; 1:19-32.
- Culebras A, Feldman RG, Merk FB. Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy: a light and electron microscopy study. *J Neurol Sci* 1973; 19:319.
- Gilmartin JJ, Cooper BJ, Griffiths CJ, et al. Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. *Quart J Med* 1991; 78:21-31.
- Smith PEM, Edwards RHT, Calverly PMA. Ventilation and breathing pattern during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1989;96:1346-1350.
- Redding GJ, Okamoto GA, Guthrie RD, et al. Sleep-patterns in non-ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:818-821.
- Chan CK, Mohsenin V, Loke J, et al. Diaphragmatic dysfunction in siblings with hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease). *Chest* 1987;91:567-570.
- Bassetti C, Aldrich M. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;28:217-223.
- Милонова М. Сънна апнея при остър исхемичен мозъчен инсулт. *Мозъчносъдови заболявания* 2001; 9(1):9-17.
- Mondoni S, Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol* 1985;17:391-395.
- Guilleminault C, Philip P, Robinson A. Sleep and neuromuscular disease: bilevel positive airway pressure by nasal mask as a treatment for sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:225-232.
- Heckmatt JZ, Loh L, Dubowitz V. Night-time nasal ventilation in neuromuscular disease. *Lancet* 1990;335:579-581.
- Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation - a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-534.
- Smith PEM, Edwards RHT, Calverly PMA. Protriptyline treatment of sleep hypoxemia in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1989;44:1002-1005.

Адрес за кореспонденция:

Милена Милонова

София 1257, ул. Бяло море 8

МБАЛ "Царица Йоанна", Клиника по неврология

Тел. 02/9432-571

Обзор ЕЛЕКТРОНЕВРОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ УВРЕЖДАНЯ НА N. MEDIANUS

Б. Ишпекова, Н. Мурадян

Неврологична клиника, Университетска болница "Царица Йоанна"

Медицински Университет - София

SUMMARY

ELECTRONEUROGRAPHIC EXAMINATION OF THE LESIONS OF THE MEDIAN NERVE

B. Ishpekova, N. Muradian

The median nerve is a continuation of the lateral and medial cords of plexus brachialis, which is discontinued in the axilla area (C6, 7, 8, Th1). The median nerve may be damaged at different levels. In the distal part of the humerus where the ligament is an anomalous structure (Ligament of Struthers) forming a fibro-osseous tunnel, it may compress the median nerve, particularly after a lesion. A more distal compression of the nerve between the two heads of the pronator teres muscle will cause the so called anterior interosseus syndrome or "pronator" syndrome. The isolated lesion of the anterior interosseus nerve is known as the Kiloh-Nevin syndrome. In many diseases the carpal tunnel syndrome may occur. EMG provides the most sensitive and specific method to diagnose the carpal tunnel syndrome and to determine the severity of the lesions of the median nerve.

Key words: ENG, median nerve, conduction velocity

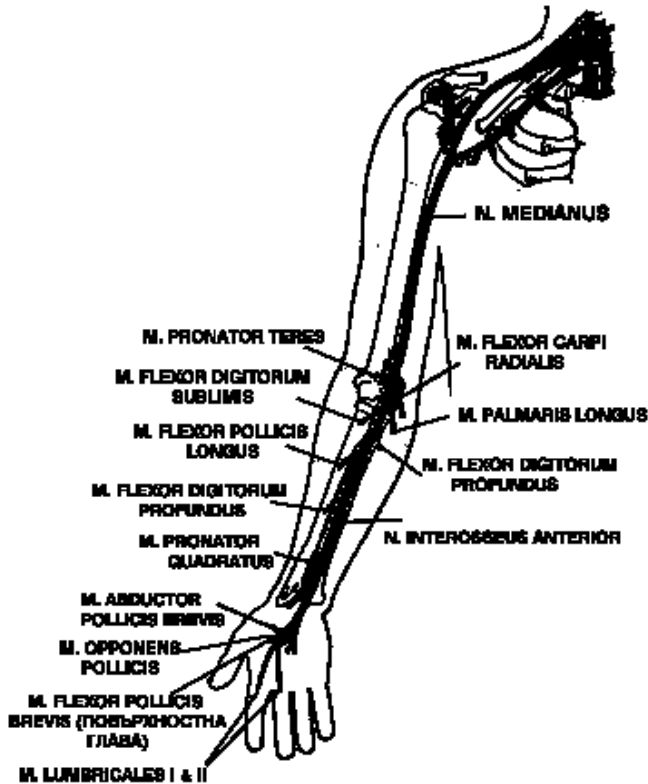
РЕЗИЮМЕ

N. medianus е продължение на латералния и медиален сноп на plexus brachialis, от който се отделя в областта на аксилата (C6, 7, 8 Th1). N. medianus може да бъде увреден на различни нива. В дисталната част на хумеруса, при аномална структура (лигамент на Struthers) се образува костно-фиброзен тунел, който може да притиска n. medianus, особено след травма. По-дистално притискане на нерва, между двете глави на m. pronator teres предизвиква така наречения синдром на interosseus anterior или "pronator" синдром. Изолираната увреда на n. interosseus anterior е добре позната като синдромът на Kiloh-Nevin. При редица заболявания може да възникне синдром на карпалния канал. Електромиографията е най-чувствителният и специфичен метод за диагнозата синдром на карпалния канал и за определяне степенята на увреждане на n. medianus.

Ключови думи: ЕНГ, n. medianus, скорост на провеждане

N. medianus е продължение на латералния и медиален сноп на plexus brachialis, от който се отделя в областта на аксилата (C6, 7, 8 Th1).

Стволът на нерва върви в медиалната част на мишницата заедно с a. brachialis. В горната част на мишницата той лежи медиално от артерията и е много близо до n. ulnaris. Към средата на мишницата преминава от латералната страна на артерията. В предната лакътна област върви между двете глави на m. pronator teres. В предмишницата n. medianus лежи между m. flexor digitorum profundus и m. flexor digitorum superficialis и инервира m. pronator teres, m. flexor digitorum superficialis, m. flexor carpi radialis, m. palmaris longus. Тук се отделя n.



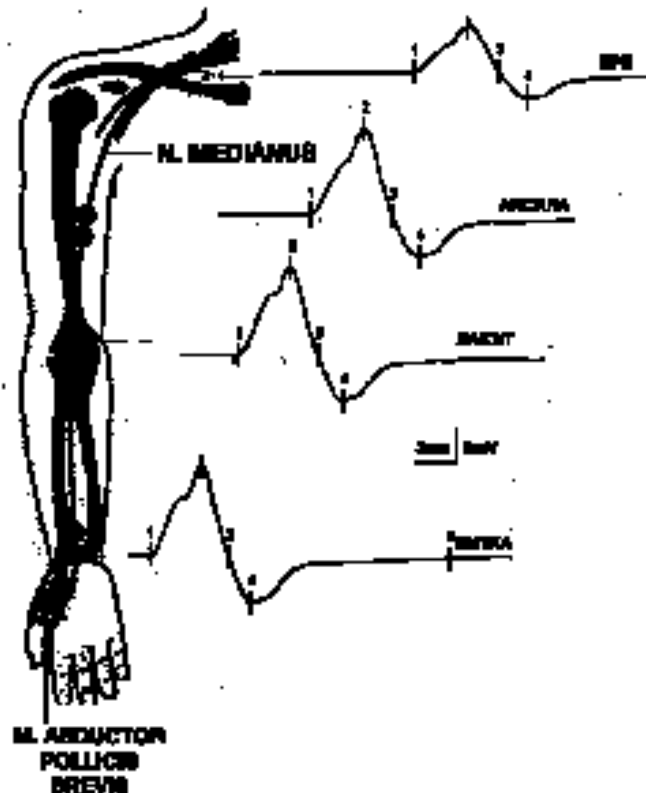
Фиг. 1. Разположение на n. medianus и инервираните от него мускули

interosseus anterior, който инервира m. flexor pollicis longus, pronator quadratus и латералната част на m. flexor digitorum profundus.

N. medianus се спуска към китката между сухожилията на m. flexor carpi radialis и m. palmaris longus, преминава дълбоко под retinaculum flexorum по средната линия и достига ръката, където се разделя на крайни моторни и сетивни клонове. В ръката n. medianus инервира m. abductor pollicis brevis, m. opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis и mm. lumbricales I и II. Кожните клонове на n. medianus n. digitalis palmaris communis се разделят на nn. digitales palmares proprii и инервират кожата от предната страна на I, II и III пръст и радиалната страна на IV пръст по цялото протежение, а от задната им страна в участъците на средната и дисталната фаланга (фиг. 1).

Скоростта на провеждане на n. medianus трябва да се определя в различни участъци. Нервът е достъпен за стимулация в четири точки: на 8 cm в проксималната гънка на китката; на нивото на лакътя; 10 cm над лакътя в аксилата и в точката на Erb (фиг. 2).

Стимулирането в точката на Erb и в аксилата е по-трудно, тъй като n. medianus се намира много близо до други нерви. В областта на лакътя се стимулира латерално от arteria brachialis. Във всички точки се прилагат супраксимални стимули с продължителност от 0.2 до 0.5 ms. Разстоянието между стимулиращите точки се измерва върху кожата със сантиметър, а между точката на Erb и над лакътя с тазометър. Отвеждащите електроди (изглени или повърхностни) се поставят на m. abductor pollicis brevis, по средата на линията между карпо-метакарпалната и метакарпофалангеалната става (фиг. 3). Въвеждането на електрода трябва да бъде на 1 cm от повърхността, защото ако се постави по-дълбо-



Фиг. 2. Схема за измерване скоростта на провеждане по двигателните влакна на n. medianus в различните участъци: лакът-китка, аксила-лакът и Ерб-аксила. СМАП се отвежда от m. abductor pollicis brevis.



Фиг. 3. Схема за изследване на m. abductor pollicis brevis.

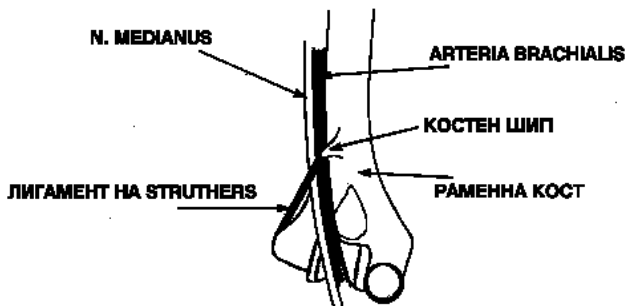
ко може да попадне в *m. opponens pollicis* или ако се въведе много медиално в *m. abductor pollicis*.

При отвеждане на СМАП от тенара могат да се получат ранен и късен премоторни потенциали. Затова е необходимо активният електрод да бъде върху моторната точка.

Заземяващият електрод се поставя на горзалната повърхност на ръката. Лакътът трябва да бъде в пълна екстензия. Скоростта на провеждане по двигателните влакна на *n. medianus* може да се изчисли в участъка Erb-аксила; Erb-над лакът; над-под лакът; лакът-кумка (11; 16).

N. medianus може да бъде увреден на различни нива. Засягането на горния ствол на *plexus brachialis* при синдрома на *apertura thoracica superior* (*thoracic outlet syndrome*) е относително рядко и може да се появи при костни аномалии (27; 33; 15). *N. medianus* може да се увреди в проксималната част на раменната кост при фрактура на шийката и вторично се получава проксимална невропатия (3; 30).

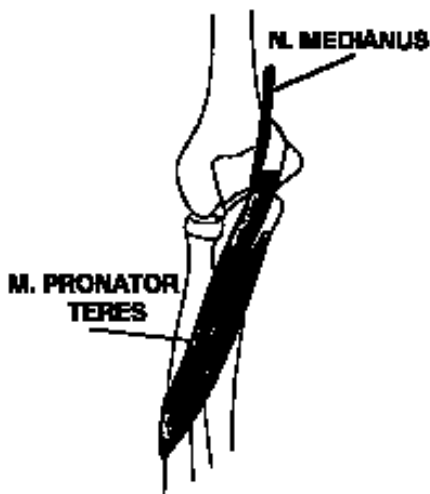
В дисталната част на хумеруса, при аномална структура (лигамент на Struthers), свързващ аномален костен шип на върха на хумеруса с медиалния епикондил на хумеруса се образува костно-фиброзен тунел, който може да притиска *n. medianus*, особено след травма (фиг. 4). Заед-



Фиг. 4. Лигамент на Struthers (Goodgold, 1974)

но с нерва под този канал минава и *a. brachialis* и това притискане може да причини съдови и неврологични прояви, слабост и атрофия на *m. pronator teres* (9).

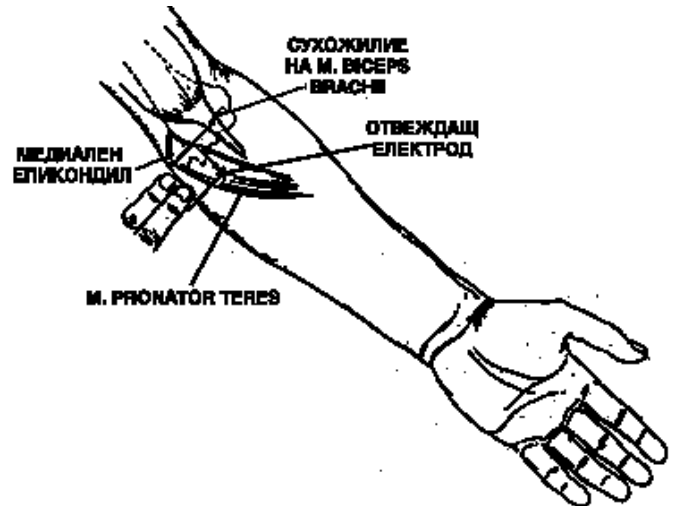
По-дистално притискане на нерва, между двете глави на *m. pronator teres* предизвиква така наречения синдром на *interosseus anterior* или "pronator" синдром (фиг. 5).



Фиг. 5. Pronator Teres (Goodgold, 1974)

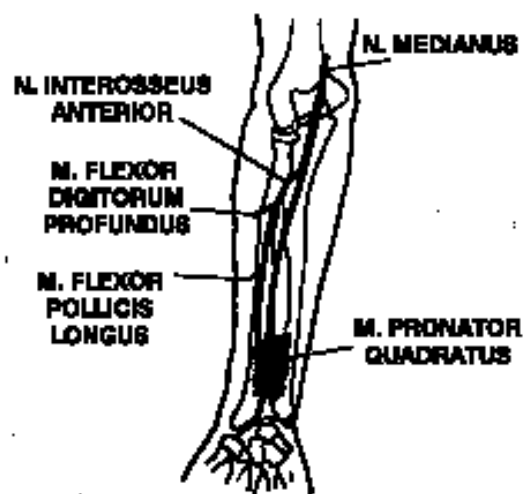
Скоростта на провеждане в този участък - през лакътя може да бъде забавена.

Установяването на „pronator“ синдрома се осъществява чрез изследвания на *m. pronator teres*. Изленият електрод се въвежда в мускула на два пръста от средната точка на линията, свързваща медиалния епикондил и сухожилието на *m. biceps brachii*. Ако електродът се постави по-медиално може да попадне в *m. flexor carpi radialis* (6) (фиг. 6).



Фиг. 6. Схема за изследване на *m. pronator teres*.

В предмишницата *n. medianus* може да бъде притиснат между двете глави на *m. pronator teres*, от хипертрофия на сухожилната дъга на *m. flexor digitorum superficialis*. Получават се болка и парестезии, които се засилват при пронация. *M. pronator teres* не е засегнат за разлика от по-дисталните мускули. Пронататор синдром е рядко увреда на *n. medianus*. Понякога е трудно да се направи клинично диференциална диагноза със синдрома на карпалния канал. Поради това е необходимо електромиографското изследване, при което може да се установи нормална дистална моторна латенция, нормална скорост на провеждане за участък лакът-кумка, но за участък лакът-*m. pronator teres* скоростта е забавена и може да се установи атрофия в *m. flexor pollicis longus* и

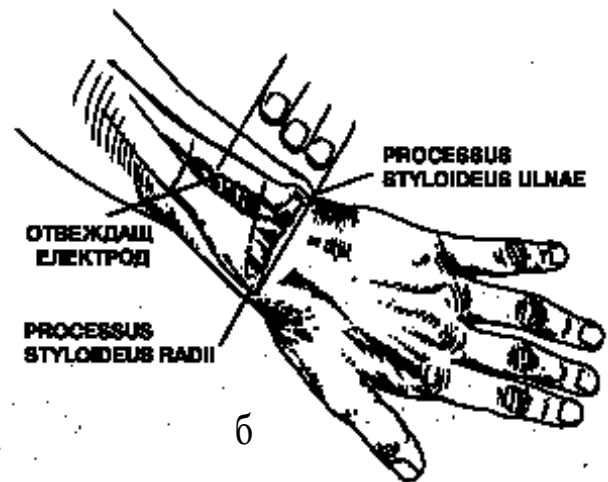
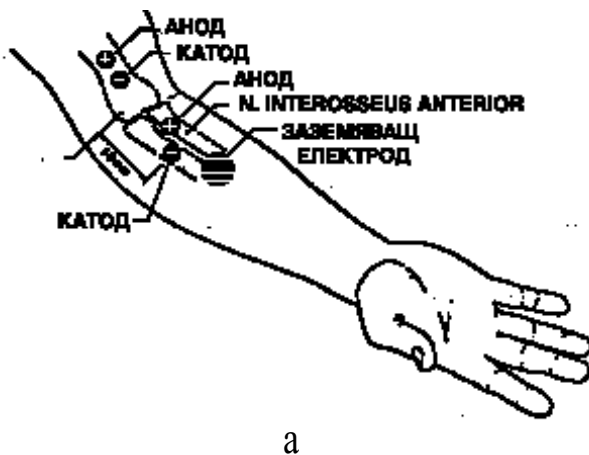


Фиг. 7. *N. interosseus anterior*

m. abductor pollicis brevis (17; 14).

N. interosseus anterior е най-големият клон на n. medianus. Върви по предната повърхност на предмишницата и отделя клончета за mm. flexor digitorum profundus, flexor pollicis longus, pronator quadratus (фиг. 7).

Изолираната увреда на n. interosseus anterior е добре позната като синдромът на Kiloh-Nevin (1952). Причините за засягането му могат да бъдат: фрактура на хумеруса над епикондилите, фрактура на лъчевата кост (31), неврином (25), директно притискане на нерва в предмишницата по време на сън след поемане на алкохол (механизмът е както при "сънна" парализа на n. radialis)(19). Често синдромът е спонтанен и идиопатичен и се описва като рядка находка. Започва с болка в предмишницата и последваща слабост на палеца и показалеца, без сетивни нарушения. При електромиографското изследване може да се открие денервация в трите мускули: flexor digitorum profundus, flexor pollicis longus и m. pronator quadratus. Останалите мускули са незасегнати, включително и тенара. За доказване на изолираната увреда на n. interosseus anterior е необходимо да се изследва скоростта на провеждане по него до m. pronator quadratus. Първото стимулиране е в мишницата в района на m. biceps brachii и в горното стимулиране 10 cm под нивото на латералния епикондил върху m. flexor digitorum superficialis (фиг. 8 а).



Фиг. 8. Схема за изследване на m.interosseus anterior по двигателните влакна (а) и Схема за отвеждане от m. pronator quadratus (б).

Отвеждащият електрод се въвежда перпендикулярно в m. pronator quadratus по средата на линията, свързваща процесус styloideus radii и процесус styloideus ulnae на дълбочина близо 2 cm (фиг. 8 б). Латентният период за здрави хора е 3. 6 ms (18).

N. medianus заедно със сухожилията на флексорите на пръстите преминава през карпалния канал към дланта. Всичко, което предизвиква увеличение на обема на съдържанието на карпалния канал или намаление на размера на канала може да е източник на увреда на нерва и да предизвиква появата на синдрома на карпалния канал. Този синдром е описан за първи път от Paget (1865) при болен с изолирана атрофия на мускулите на тенара на ръката, и се открива неврином на n. medianus, проксимално от трансверзалния карпален лигамент. Етиологичните фактори, предизвикващи синдрома могат да бъдат общи и местни. При редица заболявания може да възникне синдром на карпалния канал: системните заболявания на съединителната тъкан (ревматоиден артрит, скле-

родермия, полимиозит)(4), ендокринни заболявания акромегалия, микседем, недостатъчност на яйчниковата функция, оваректомия и бременост) (16), при заболявания с нарушение на обмяната (подагра, диабет), при церебрални парализи.

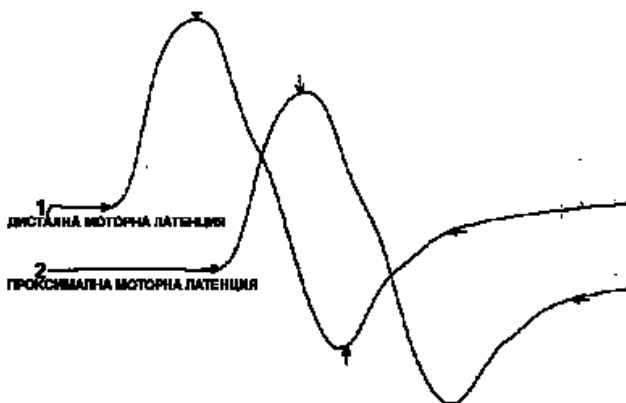
Главният фактор за развитие на синдрома на карпалния канал е професионалното пренапрежение на пръстите и китката при различни професии (килимарки, машинописки, стенографи, художници, пианисти, доячки, ковачи, шифовчици и др.) (22). Усилените движения довеждат до тендовагинит на сухожилията и твърдият лигамент притиска нерва към костната подложка. Други причини могат да бъдат ганглиом, липом, неврином, хемангиом, съдова тромбоза, флегмон, аномалии в развитието на мускули, кости, сухожилия и нерви, счупване на лъчевата кост на типично място, а също така карпалният синдром може да бъде и наследство (23). Независимо от първопричината, клиничните симптоми несъмнено са свързани с увеличеното налягане, което довежда до функционални, а впоследствие и до морфологични изменения в най-чувствителната анатомична структура в този канал - нерва.

Първите признаци на карпалния синдром са парестезии и болки на китката и пръстите в зоната на n. medianus, засилващи се при екстензия и флексия на китката (12). С развитието на заболяването се получава изтръп-

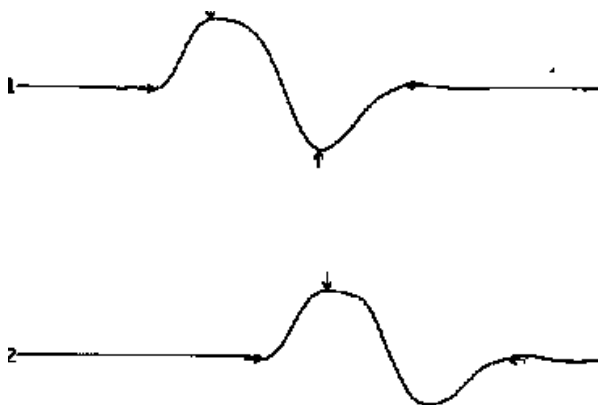
ване на първите три пръста на ръката и болка, които се засилват особено през нощта, когато ръката е в покой. Болката понякога се разпространява ретроградно до рамото. По-късно настъпва атрофия на тенарните мускули и намаление на мускулната сила (28).

Електрофизиологичната диагноза се оказва една от най-надеждните за точното определяне на локализацията и степента на увреждане на двигателните и сетивните влакна на n. medianus. Главният критерий е определянето на дисталното ЛВ по двигателните влакна от китката до m. abductor pollicis brevis. Дисталното ЛВ за здрави хора е 3. 0 - 4. 5 ms (фиг. 9), а при болни със синдром на карпалния канал то е удължено. Дисталното ЛВ от 5 - 6 ms е лека степен на увреда (26; 32) (фиг. 10).

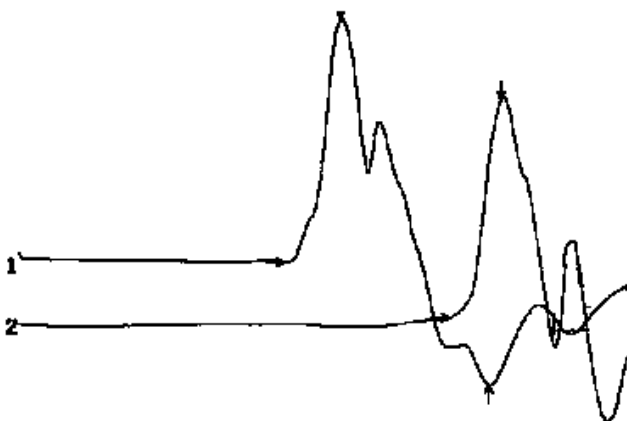
Наг 10 ms или липсата на СМАП е основание да се говори за тежка степен, при което се установява пълна денервация (фиг. 11). Друг критерий, който може да бъде използван за доказване на синдрома е удължаването на резидуалната латенция (8).



Фиг. 9. Дистална моторна латенция на n. medianus, китка-лакът при здрав, 3,2ms и амплитуда 16,6mv.



Фиг. 10. Дистална моторна латенция на карпален синдром с лека степен на увреда китка-мускул - 5,8ms и амплитуда 6,5mv.



Фиг. 11. Дистална моторна латенция на карпален синдром-средна към тежка степен, с латенция китка-мускул 9,7ms и амплитуда 4,4mv.

Въз основа на дисталното АВ, палмарната латенция (сетивно АВ на нерва при стимулация в дланта и отвеждане от китката) чрез скрининг метод са определени две основни групи за тежестта на увреждане (леко до средно увреждане и тежка увреда).

Скоростта на провеждане по двигателните влакна за участъка лакът-китка е нормална, но с напредване на денервацията при по-тежките случаи се установява ретроградно забавяне (21).

За ранна диагностика на карпалния синдром са предло-

жени няколко методики, при които се прави сравнителен анализ на сетивните нервни влакна, тъй като първи се засягат те и дисталните моторни латенции (Andary и съавтори 1996). При флексия на китката амплитудата на СНАП, предизвикан при антегродномно изследване се намалява с 50% (10; 29). За диагностиката се използват пет критерия:

1. Прави се сравнение между дисталната моторна латенция на СМАП, отведен от m. abductor pollicis brevis за n. medianus, и на СМАП, отведен от m. abductor digiti V за n. ulnaris;

2. Сравняват се скоростите на СНАП, предизвикан ортогродномно II пръст-китка за n. medianus и V пръст-китка за n. ulnaris;

3. Прави се сравнение между дисталната моторна латенция на СМАП, отведен от m. lumbricales II и СМАП, отведен от m. interosseus palmaris I;

4. Сравнение между скоростите на ортогродномно предизвикания СНАП от IV пръст-китка за n. medianus и n. ulnaris;

5. Измерва се скоростта на провеждане за участъка длан - китка на ортогродномно предизвикания СНАП при стимулация в дланта;

Определянето амплитудата и площта на СМАП при болни със синдром на карпалния канал спомага за определяне на аксоналната загуба (Chan и съавтори, 1998).

Друг критерий за ранното откриване на синдрома на карпалния канал е определянето на моторното провеждане през карпалния канал (транскарпално провеждане) до m. abductor pollicis brevis. N. medianus се стимулира на дланта и на 7 - 8 cm над китката. Определя се отношението на амплитудата на СМАП от двете точки на стимулиране. Удължената дистална латенция по сетивните влакна на n. medianus може да бъде показател за получаване на синдрома на карпалния канал.

Sander и съавтори (1999) използват три критерия за доказване на карпалния синдром:

1. Разликата между дисталната моторна латенция на СМАП за n. medianus и СМАП за n. ulnaris, отведени от тенара не трябва да бъде по-голяма от 0.30 ms при здрави;

2. Разликата между дисталната моторна латенция на СМАП за n. medianus, отведен от тенара и на СМАП за n. ulnaris, отведен от хипотенара не трябва да бъде по-голяма от 0,44 ms за здрави;

3. Разликата на латенциите на F вълните за n. medianus, отведена от тенара и за n. ulnaris, отведена от хипотенара не трябва да бъде по-голяма от 0.6 ms измерена при здрави.

Robinson и съавтори, (2000) използват някои критерии при изследване на сетивните влакна за доказване синдрома на карпалния канал. При здрави разликата на дисталните сетивни латенции за n. medianus и n. ulnaris през дланта е 0 - 0.3 ms. Разликата за сетивните латенции за n. medianus и n. ulnaris китка - IV. пръст е 0.1 - 0.4 ms, а разликата на n. medianus и n. radialis за сетивните латенции китка - палец е 0.2 - 0.7 ms.

Ретроградно увреждане на нерва може да бъде оценено и от директно отвеждане на нервния акционен потенциал (НАП) на предмишницата (21). Стимулацията се извършва на обичайното място за n. medianus в кубиталната ямка. Отвеждащият биполярен електрод се поставя на 4 cm проксимално от свивката на китката по хода на нерва. Латенцията на НАП се измерва до негативния му пик. Още през началните стадии на заболяването дисталната сетивна латенция е удължена и амплитудата на СНАП е намалена, а в по-късните ста-

ди липсва сетивна вълна. Изследването на сетивните влакна е абсолютно необходимо, тъй като не винаги при ранния стадий на заболяването се засягат дъвигателните влакна. Girlanda и съавтори (1998) определят синдрома на карпалния канал при по-леки случаи чрез изследване на сетивните влакна през карпалния тунел - късият сегмент ("inching test"). Електромиографското изследване дава информация за ранната и правилна диагноза на синдрома на карпалния канал (1).

Карпалният синдром е най-честата мононевропатия. Наблюдава се повече при жени над 30-годишна възраст. Провокиращи фактори са по време на сън, когато ръката е в покой и при неправилно положение, което предизвиква притискане. Облекчаващи фактори са промяна на положението на ръката и раздвижване или разтърсване на ръката. Първоначалните клинични симптоми са дискомфорт на ръката и парестезии на I, II, III и половината на IV пръсти. По-късно се появяват слабост на ръката и атрофия на меканата мускулатура. Симптомите на синдрома на карпалния канал се предизвикват при директно притискане на п. medianus в областта на китката (симптом на Tinell's) или при силна флексия или екстензия на китката (симптом на Phalen). Диференциална диагноза трябва да се прави с цервикална радикулопатия, специално с C7, проксимална невропатия на п. medianus (пронаторен синдром). Електромиографията е най-чувствителният и специфичен метод за диагнозата синдром на карпалния канал и за определяне степента на увреждане на п. medianus (2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тачев А., Ишанкова Б., Новачкова-Спасова С. Към ЕМГ диагноза на синдрома на карпалния канал. Неврол., психиатр. и неврохирург., София, 1979, 4, 303-307.
2. American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Neurology, 1993, 43, 2404-2405.
3. Apergis E., Sktipis D., Giota A., Kastanis G., Ntementes G., Papanikolaou A. Median nerve palsy after humeral shaft fracture: case report. J Trauma, 1998, 45, 825-826.
4. Barnes C., Currey H. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. A clinical and electrodiagnostic survey. Ann. Rheum. Dis., 1967, 26, 226.
5. Chan R., Yang T., Penn I., Chuang T. Compound muscle action potential amplitude and area changes in normal subjects and patients with carpal tunnel syndrome. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1990, 76, 142-147.
6. Delagi E., Perotto A., Iazetti J., Morrisson D. Anatomic guide for the electromyographer, Second Edition. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1981.
7. Girlanda P., Quartarone A., Sinicropi S., Pronesti C., Nicolosi C., Macaione V., Piccolo G., Messina C. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1998, 109, 44-49.

8. Glass J., Ring H. Median nerve conduction tests and Phalen's sign in carpal tunnel syndrome. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1995, 35, 107-112.
9. Goodgold J. Anatomical correlates of clinical electromyography. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1974.
10. Hansson S., Nilsson B. Median sensory nerve conduction block during wrist flexion in the carpal tunnel syndrome. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1995, 35, 99-105.
11. Jebson J. Motor Conduction Velocity in the Median and Ulnar Nerves. Arch. Phys. Med. Rehab., 1967, 48, 185.
12. Kaul M., Pagel K., Wheatley M., Dryden J. Carpal compression test and pressure provocative test in veterans with Median-Distribution Paresthesias. Muscle & Nerve, 2001, 24, 107-111.
13. Kiloh L., Nevin S. Isolated neuritis of the anterior interosseous nerve. Br J Med. J., 1952, 1, 850 - 851.
14. Kopell H., Thompson W. Pronator syndrome. A confirmed case and its diagnosis. New Engl. J. Med., 1963, 259, 713-716.
15. Makhoul R., Machlender H. Developmental anomalies at the thoracic outlet: an analysis of 100 consecutive cases. J Vasc Surg, 1992, 16, 534-542.
16. Melvin J., Burnett C., Johnson E. Median nerve conduction in pregnancy. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1978, 50, 75-80.
17. Morris M., Peters B. Pronator Syndrome: clinical and electrophysiological features in seven cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1976, 39, 461-464.
18. Nakano K., Lundgerun C., Okihiro M. Anterior interosseous nerve syndromes. Arch Neurol, 1977, 34, 477-480.
19. O'Brien M., Upton A. Anterior interosseous nerve syndrome. A case report with neurophysiological investigation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1972, 35, 531-536.
20. Paget J. Lectures on surgical pathology delivered at Royal College of Surgeons of England, ed. 3. Philadelphia. Lindsay and Blakiston, 1865, 50 (no uamam на Smorto M. u Basmajian J., 1972).
21. Pease W., Lee H., Johnson E. Forearm Median Nerve Conduction Velocity in Carpal Tunnel Syndrome. Electromyogr. clin. Neurophysiol., 1990, 30, 299-302.
22. Provinciali L., Giattini A., Splendiani G., Logullo F. Usefulness of hand rehabilitation after carpal tunnel surgery. Muscle & Nerve, 2000, 23, 211-216.
23. Radecki P. The familial occurrence of carpal tunnel syndrome. Muscle & Nerve, 1994, 17, 325-330.
24. Robinson L., Micklesen P., Wang L. Optimizing the number of tests for carpal tunnel syndrome. Muscle & Nerve, 2000, 23, 1880-1882.
25. Stern M., Rosner L., Blinderman R. Kiloh - Nevin syndrome. Report of a case and review of the literature. Clinical Orthopaedics, 1967, 53, 95-98.
26. Stevens C. AAEE minimonograph #26: The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. Muscle & Nerve, 1987, 10, 99-113.
27. Sunderland S. (ed.). Nerves and nerve injuries. 2th end., Churchill Livingstone, Edinburgh. 1978, 936 - 980.
28. Uchida, Y., Sugioka Y. Electrodiagnosis of retrograde changes in carpal tunnel syndrome. Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 1993, 33, 55 - 58.
29. Valls-Sole J., Alvarez R., Nunez M. Limited Longitudinal sliding of the median Nerve in patients with carpal tunnel syndrome. Muscle & Nerve, 1995, 18, 761-767.
30. Veilleux M., Richardson P. Proximal median neuropathy secondary to humeral neck fracture. Muscle & Nerve, 2000, 23, 426-429.
31. Warren J. Anterior interosseous nerve palsy as a complication of forearm fractures. J. Bone Joint Surg., 1963, 45B, 511-512.
32. Weber R. Motor and sensory conduction and entrapment syndromes. In: Johnson E. W. (ed.), Practical Electromyography, 2nd Ed., 92-186, Williams & Wilkins, Baltimore, 1988.
33. Wilbourn A. Thoracic outlet surgery causing severe brachial plexopathy: Clinical and EMG features in five cases. Muscle & Nerve, 1986, 9, 632-634.

Адрес за кореспонденция:

Б. Ишанкова
София 1504, ул. "Бяло море" 8,
УБ "Царица Йоанна"
Клиника по неврология, Тел. 43-44-525

Оригинални статии

ПРОУЧВАНЕ НА ДЪЛГОТРАЙНИЯ ЕФЕКТ НА LEVETIRACETAM КАТО ДОБАВЪЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНИ ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ

А. Алексиев¹, А. Капрелян², Д. Минчев², Л. Хавезова², М. Рашева³,
Н. Делева², П. Йорданова², П. Шотеков¹, П. Стаменова³, Р. Калпачки¹,
С. Цеков², С. Генева², В. Йолова²

Катедра по неврология, МУ - София - МБАЛ "Александровска" ¹, МБАЛ "Царица Йоанна" ³
Катедра по неврология - МУ - Варна - Клиника по неврология ²

SUMMARY

LONG-TERM STUDY OF LEVETIRACETAM ADD-ON THERAPY IN REFRACTORY PARTIAL EPILEPSY

A. Aleksiev, A. Kaprelian, D. Minshev, L. Havezova,
M. Rascheva, N. Deleva, P. Jordanova, P. Chotekov,
P. Stamenova, R. Kalpachki, S. Cekov,
S. Geneva, V. Jolova

Purpose: To assess the efficacy and safety of LEV as add-on therapy for patients with refractory partial epilepsy.

Method: A prospective, open-label, observational, multi-centre study, based on 24 weeks LEV treatment (1000-3000 mg/daily) in patients with highly refractory partial seizures (PS), with or without secondary generalization. Seizure frequency was assessed at 2, 4, 16 and 24 weeks.

Patients and clinical characteristics: A total of 34 patients with refractory partial epilepsy formed the intent-to-treat population. PS frequency 6.3 per month was averaged over the preceding 3 months.

Results: Seizure frequency was reduced >50% (responders) in 58.8% out of the patients at 16 week-visit, 26.5% achieving seizure freedom. At 24 weeks percentage responders and seizure-free patients increased. Seizure-free days increased by 6.8 per quarter. Percentage responders was similar in simple PS and complex PS, reaching 81.3% in secondary generalized seizures. Retention rate was high - 29 (85.3%) subjects completed 16 week-visit and 27 (79.4%) - 24 week-visit. There have been no serious adverse events causes for dropout and loss to follow-up. Adverse events observed in 10 out of the patients (29.4%) were somnolence (23.5%), flu syndrom (8.8%), dizziness (5.9%). These events were predominantly mild in nature and lasted 1-2 weeks.

Conclusion: These results demonstrate LEV to be effective as add-on therapy in refractory epilepsy. There is no development of tolerance and LEV efficacy increases during the long-treatment period. Even in patients with highly refractory partial epilepsy LEV therapy is effective decreasing the risk of generalization of PS and increasing seizure-free days.

Key words: levetiracetam, clinical trials, add-on therapy, efficacy, safety, pharmacoresistant partial epilepsy

РЕЗЮМЕ

Цел. Установяване на ефективността и на безопасността на Levetiracetam (LEV) като добавъчна терапия при пациенти с рефрактерна парциална епилепсия.

Метод. Проспективно, отворено, мултицентрово проучване, базирано на 24 седмично наблюдение на лекувани с LEV пациенти с парциални пристъпи (ПП) с висока рефрактерност, със или без вторична генерализация, с доза 1000-3000 мг/дневно. Честотата на пристъпите е оценявана на 2, 4, 16 и 24 седмица.

Пациенти и клинична характеристика. Изследвани

са 34 пациенти с рефрактерна парциална епилепсия с намерение да се лекуват. Средната честота на ПП е 6,3/месечно в предшестващите 3 месеца.

Резултати. Честотата на пристъпите намалява над 50% (отговарящи на терапията) при 58,8% на 16-седмичната визита, а свободни от пристъпи са 26%. На 24-седмичната визита процентът на отговарящите на терапията и на свободните от пристъпи нараства. Дните свободни от пристъпи се увеличават с 6,8 на тримесечие. Процентът на отговарящите на терапията е подобен при простите и комплексни ПП и достига 81,3% при вторично генерализираните пристъпи. Висок е процентът на оставащите в проучването - 29 (85,3%) са изпълнили 16-седмичната визита и 27 (79,4%) - 24-седмичната визита. Няма сериозни странични реакции от лечението. За странични явления съобщават 10 (29,4%) - сънливост (23,5%), грипopodobен синдром (8,8%), световъртеж (5,9%). Те са леки и краткотрайни (1 до 2 седмици).

Изводи. Резултатите показват, че LEV е ефективен и безопасен като добавъчна терапия при рефрактерна парциална епилепсия. Не се развива толеранс и ефективността нараства в хода на лечението. Включително и при пациенти с високо рефрактерни ПП, терапията с LEV е ефективна, като намалява риска от вторична генерализация на ПП и увеличава броя на свободните от пристъпи дни.

Ключови думи: леветирацетам, клинични проучвания, добавъчна терапия, ефективност, безопасност, резистентна парциална епилепсия

Основен принцип на лечение на епилепсията е монотерапията, но успех от лечението се постига едва при около 60% от пациентите. При останалите се налага терапия на втори избор или политерапия, също често неуспешна. Те формират групата на рефрактерните епилепсии (13). При тези случаи се използват новите противоепилептични средства (ПЕС), като се цели контрол на епилептичните пристъпи при по-добра поносимост. Важни характеристики за избор на ПЕС са широкоспектърен потенциал, безопасност, удобно приложение, липса на лекарствени взаимодействия и на необходимост от бавна титрация, както и липса на негативно влияние върху когнитивните функции. Мултицентрови, плацебо-контролирани клинични проучвания доказват, че Levetiracetam (LEV) притежава тези качества (2, 4, 6, 14, 19, 24, 27, 29).

LEV е ново ПЕС, S-енантиомер на етирацетама, регистриран у нас като добавъчна терапия на парциални пристъпи със или без вторична генерализация. LEV е с благоприятна фармакокинетика - бионаличност близка до 100%, време на пикова концентрация 0,6-1,3 часа, по-

луживот на елиминиране - 6-8 часа (но по-продължителен фармакодинамичен полуживот, позволяващ двукратен прием), елиминиране чрез бъбреците, липса на свързване с плазмените протеини, на активни метаболити, на медикаментозни взаимодействия (21, 22, 28). LEV е уникално ПЕС без ефект върху класическите модели на епилепсия (пентилентетразолов и на максимален електрошок), но с доказан антиепилептогенен ефект върху kindling моделите при плъхове и мишки (11, 17, 30).

Поставихме си за **цел** да оценим ефективността и безопасността на LEV като добавъчна терапия при пациенти с рефрактерна парциална епилепсия.

ДИЗАЙН

Проведено е проспективно, отворено, мултицентрово клинично проучване, базирано на 24-седмично лечение с LEV на пациенти с парциални епилептични пристъпи (ПП) със или без вторична генерализация с висока степен на рефрактерност (Фиг. 1). Честотата на пристъпите е оценявана при 0 визита въз основа на честотата на пристъпите в предшествалите 3 месеца и при още 4 последователни визита - на 2, 4, 16 и 24 седмици. Началната доза на LEV е 2x500 мг/дневно, като пациентите без пълен контрол на пристъпите увеличават дозата на 2 и 4 седмици съответно до 2000 и 3000 мг/дневно.

КОНТИНГЕНТ И КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Лекувани са 34 пациенти с парциална епилепсия, доказана клинично (Табл.1), 15 жени и 19 мъже, на възраст от 18 до 57 години (средна възраст 32,0 г.). Изследването включва анамнеза, подробен соматичен и неврологичен статус, електроенцефалография, КАТ на мозъка и/или ЯМТ и др.изследвания при необходимост. Оценявани са : брой и % на изпълнените и последната визита от проучването, брой и % на отпадналите от проучването, брой и % на отговарящи на терапията (с редукция на епилептичните пристъпи над 50%, т.н. респондери, над 75% и 100%), оценявана е средната честота на пристъпите, броя на дните с пристъпи и свободните от пристъпи дни, както и всички странични явления, възникнали в периода на проучването.

РЕЗУЛТАТИ

Включените в проучването пациенти са с голяма продължителност на епилепсията, с висока честота на епилептичните пристъпи, с вторична генерализация при близо 1/2 от случаите, с неуспешно провеждано лечение с 3 до 8 ПЕС, като повече от 1/3 влизат в проучването с 2 ПЕС, към които се прибавя LEV. Тези данни показват, че епилепсията е с висока степен на резистентност. Въпреки това, процентът на респондери (с над 50% редукция на пристъпите) е висок - на визитата на 16 седмица е 58,8%, като 26,5% са свободни от пристъпи (Фиг.2). Процентът на отговарящи на лечението и на тези с пълен контрол на епилептичните пристъпи нараства от 16 до 24 седмица - респондери са 70,7%, а пациентите със 100% контрол са 47,1%. По време на целия период на наблюдение свободни от епилептични пристъпи са 20,6%.

Ефективността е много добра както при парциалните прости пристъпи (ППП), така и при парциалните комплексни пристъпи (ПКП), като достига 81,3% при вторично генерализираните тонично-клонични пристъпи (Фиг.3).

Висок е процентът на продължаващите лечението - 85,3% са осъществили 16-седмичната визита, а 79,4% и

тази на 24 седмица (Табл.2).

Намалява средният брой епилептични пристъпи и се увеличава броят на дните свободни от пристъпи - с 6,8 дни за 3 месеца (Табл.3).

Не се установяват предимства в ефективността на различните медикаментозни комбинации - респондери при добавен LEV към Valproate са 59% (7/12), а свободни от пристъпи 25% (3/12) и точно толкова при добавен LEV към Carbamazepine - 59% респондери и 25% свободни от пристъпи. При прибавена към Topiramate терапия, на лечението отговарят с над 50% редукция на пристъпите 2 от 8, а със 100% контрол е 1 от 8, при прибавена към Oxcarbazepine терапия - респективно 3 от 5 и 1 от 5, към Lamotrigine - 3 от 4 и 1 от 4, към Phenobarbital - 2 от 2 лекувани са със 100% контрол (сумата е по-голяма от 34 т.к. някои от пациентите са с 3 ПЕС и всеки медикамент се отчита в комбинация с LEV).

Ефектът от лечението с LEV в нашето проучване не е дозозависим - процентът на отговарящите на терапията е по-висок при ниските дози, а при 3000 мг респондери са само 25%, което е свързано с по-голямата тежест на епилепсията при случаите, при които се е налагало повишаване на дозата (характеристика на приложението дизайн на проучването).

Като допълнителен ефект от лечението пациентите отбелязват подобрене в когнитивните процеси - главно в паметта, вниманието, с подобрене на успеха при обучаващите се, подобрене на настроението и на комуникацията. Не са извършвани психологически изследвания и оценка на качеството на живот с оглед изясняване на характера на този ефект (резултат на намалената честота на епилептичните пристъпи, или пряк ефект на LEV).

Не са наблюдавани сериозни странични явления в хода на лечението. За странични ефекти съобщават 10 (29,4%). Най-често те са от страна на централната нервна система - сънливост (в 23,5%) и световъртеж (в 5,9%), астения (в 3%) и главоболие (в 3%). Грипоподобен синдром с продължителност 2-3 дни се наблюдава при 8,8%. Страничните явления са леки до умерени, краткотрайни (в първите 2 седмици) и не са причина за преустановяване на лечението. Не показват дозозависим ефект.

ОБСЪЖДАНЕ

Въпреки значителната рефрактерност на епилепсията при лекуваните от нас пациенти, ефективността на добавъчната терапия с LEV е много добра. Доказателство е високият процент на продължаващите терапията (изпълнили 16-седмичната визита 85,3% и 24-седмичната визита - 79,4%). Резултатите са близки до представените в литературата (14, 19, 26). Обикновено резултатите от клинични проучвания базирани на общата практика са по-добри в сравнение с тези от контролираните мултицентрови проучвания. Данните от известните мултицентрови проучвания са представени на табл. 4, от която се вижда, че процентът на отговарящи на терапията с LEV е от 23 до 48%, а свободни от пристъпи са 2 до 10%. Получените от нас резултати са най-близки до представените в мултицентрово, базирано на клиничната практика проучване в Venetix върху 251 пациенти с резистентна парциална епилепсия, поради подобната клинична характеристика на пациентите и почти идентичния дизайн на проучването - на 16 седмица респондери са 56,6% от болните, а в нашето про-

учване - 58,8% (14). Още по-добри са резултатите на Alexiou и съавт., 2004 (1), които определят като респондери 90% от лекуваните с LEV пациенти с резистентна епилепсия и постигат при 60% свобода от епилептични пристъпи. Lirtann и съавт., 2002 (16) също установяват много висока ефективност от лечението с LEV като добавъчна терапия при 262 пациенти с рефрактерна епилепсия на възраст от 8 до 80 г. - респондери са 3/4 от лекуваните и свободни от пристъпи са 30%, данни близки до наблюдаваните от нас на 24-седмичната визита.

Ефектът е много добър при ППП, ПКП и особено при вторично генерализираните тонично-клонични пристъпи, като настъпва още в първата седмица от провежданото лечение, факт, който се потвърждава от обединените мултицентрови проучвания (24). Включително и при случаите с разреждане на пристъпите под 50%, пациентите остават на терапия с LEV поради подобрение по отношение на тежестта на пристъпите - ПП стават по-кратки, по-леки, по-рядко генерализират.

Според данните от литературата ефектът от лечението е дозозависим (4, 5, 6, 25, 27) и при неповлияване от ниските дози, следва дозата да се увеличи. Дизайнът на нашето проучване не позволява да се установи дозозависим ефект, но при част от пациентите при липса на ефект в първия месец от лечението, едва при 3000 мг LEV/ дневно настъпва разреждане на пристъпите над 50%.

Важен показател, свързан с качеството на живот на болните с епилепсия, е увеличаването на броя на свободните от пристъпи дни (15). В метаанализ на 904 пациенти с рефрактерни ПП, лекувани с LEV като добавъчна терапия от трите големи мултицентрови проучвания (2, 6, 27) броят на свободните от епилептични пристъпи дни нараства с 5,2 за 3 месеца (15), резултат сравним с нашите данни, според които свободните от пристъпи дни нарастват с 6,8 за 3-месечен период.

Резултатите от проучването доказват, че при продължително лечение не се развива толеранс и ефектът не само се запазва, а в много случаи е и по-добър - наблюдава се нарастване на броя на свободни от пристъпи случаи. Този факт се подчертава и в редица публикации (3, 9, 12, 19).

Предимство на някои от новите ПЕС е техният благоприятен когнитивен профил успоредно с позитивния контрол на епилептичните пристъпи (18). Има данни за подобряване на когнитивните процеси, главно на вербалната плавност и на нивото на вниманието при приложение на LEV (23). Наблюдаваните от нас пациенти също отбелязват субективно подобрение на паметовите

функции и на вниманието, на настроението и на комуникацията. Необходими са допълнителни изследвания, включително с психологични тестове в тази насока.

LEV се комбинира успешно както с класическите ПЕС, така и с новите, без да се наблюдават медикаментозни взаимодействия (22, 28). Поради недостатъчния брой болни лекувани с различни медикаментозни комбинации, на този етап не може да се докаже предимството на съчетание на LEV с даден противоепилептичен медикамент, като според получените резултати комбинациите с Carbamazepine и с Valproate са еднакво успешни.

Лечението с LEV е с добра поносимост и безопасност, с редки и леко до умерено изразени странични явления, главно от страна на централната нервна система (2, 8, 9, 10, 14, 28, 29). При пациентите от нашето проучване това са сънливост, световъртеж, грипозни заболявания. Те са леки, наблюдават се в началния период на лечението и не налагат преустановяването му. В литературата има съобщения за поведенчески нарушения при пациенти с епилепсия, лекувани с LEV (7, 20, 31). Те възникват главно при случаи с предшестваща психиатрична анамнеза, обучителни проблеми и епилептични статуси. В нашия контингент не наблюдавахме подобни отклонения, вероятно поради началните критерии на изключване на болни с такава патология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените резултати потвърждават, че Levetiracetam е ефективен и безопасен като добавъчна терапия на рефрактерна парциална епилепсия. Повлиява както парциалните прости, парциалните комплексни, така и вторично генерализираните тонично-клонични пристъпи. Не се развива толеранс и при продължително лечение, като се наблюдава тенденция за нарастване на ефекта. Потвърждава се и добрата поносимост и безопасност на доза до 3000 мг дневно LEV. Подчертава се необходимостта от допълнителни изследвания за уточняване на най-успешните терапевтични съчетания при политерапия, както и от провеждането на психологични изследвания с оглед възможния положителен ефект на LEV върху когнитивните функции.

Таблица 1. Пациенти - клинична характеристика

Пол: Мъже	19	56%
Жени	15	44%
Възраст (години)	18 - 57	Средна 32.0
Продължителност на епилепсията (години)	2 - 47	Средна 18.7
Вид на пристъпите: ППП	13	38.2%
ПКП	21	61.8%
ГТКП*	16	47.1%
Честота на PS месечно	3 - 12	Средна 6.3
Брой на прилаганите ПЕС	2 - 9	Средно 3.6
Етиология: Неуточнена	17	50.0%
Симптомна**	17	50.0%

* вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи, ППП- парциални прости пристъпи, ПКП - парциални комплексни пристъпи

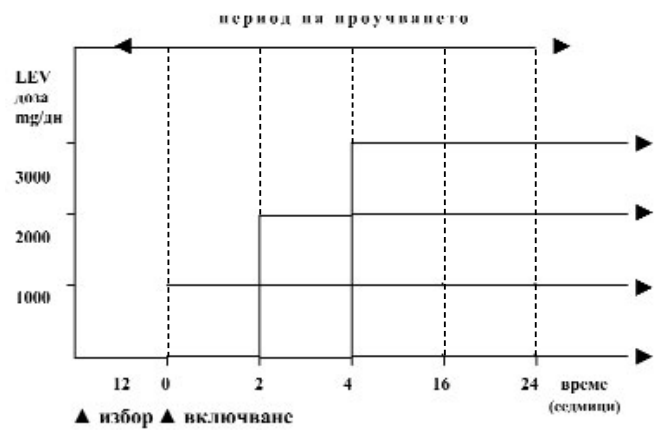
** черепномозъчна травма - 6, менингоенцефалит - 4, конгенитална малформация или дегенеративна лезия - 4, мозъчен инсулт - 3

Таблица 2. Процент на пациентите, участвували до края на проучването (retention rate)

Пациенти	На 4 седмици	На 16 седмици	На 24 седмици
Време			
N	34	29	27
%	100.0	85.3	79.4

Таблица 3. Динамика на броя на пристъпите и дните с пристъпи

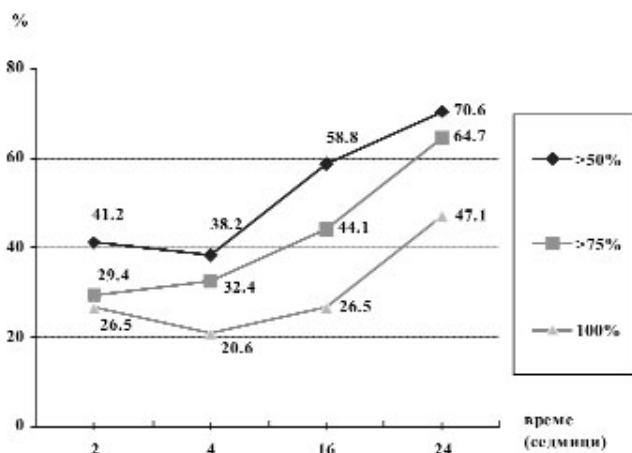
Симптоми/ Време	В предшест- ващите лечението 3 месеца	По време на периода на лечение (4-16 сед/ визита)	Разлика (ефект)
Дни с пристъпи	Средно 18.4 (8 - 42)	Средно 11.6 (0 - 52)	Средно 6.8
Брой пристъпи	Средно 19.0 (9 - 42)	Средно 11.6 (0 - 55)	Средно 7.4



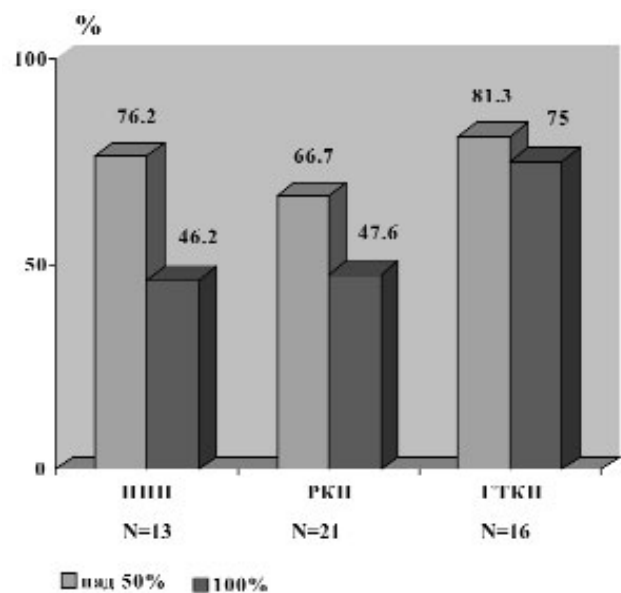
Фиг. 1. Дизайн на проучването

Таблица 4. Двойно слепи, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания на леветирацетам

Проучване	N=	Популация	Доза	Период на оценка	% отговарящи на терапията (над 50% редукция)	% свободни от пристъпи
Shorvon SD (27) et al., 2000 (27)	324	Рефрактерни ПП, + 1-2 ПЕС	1000 2000	12 сед	22,8% 31,6%	5% 2%
Ben-Menachem E, Falter U, 2000 (2)	286	ПП, +1ПЕС	3000	12 сед	42,1%	8,2%
Cereghino JJ et al., 2000 (6)	294	Рефрактерни ПП +1-2 ПЕС	1000 3000	14 сед	33,0% 39,8%	5,5% 5,5%
Betts T et al., 2000 (5)	119	Рефрактерни ПП+/- вторична генерализация, +1-3 ПЕС	2000 4000	24 сед	48,1% 28,6%	9,5% 5,2%



Фиг. 2. Отговор на лечението



Фиг. 3. Ефективност на терапията при различните видове епилептични пристъпи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexiou, E., Markakis, I., Xifaras, M., Kalaboki, E., Kolovou, E., Tsakiris, A. Efficacy of levetiracetam in drug-resistant epilepsy. *J Neurol.*, 251, 2004, 133.
2. Ben-Menachem, E., Falter, U. for the European Levetiracetam Study Group. Efficacy and tolerability of Levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia*, 41, 2000, 1276-1283.
3. Ben-Menachem, E., Edrich, P., Van Vleymen, B., Sander, J.W.A.S., Schmidt, B. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Research*, 53, 2003, 57-64.
4. Betts, T., Waegemans, T., Crawford, P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg/d and 4000 mg/d, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure*, 9, 2000, 80-87.
5. Boon, P., Chauvel, P., Pohlman-Eden, B., Otone, C., Wroe, S. Dose response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg per day in partial epilepsy. *Epilepsy Res.*, 48, 2000, 77-89.
6. Cereghino, J.J., Biton, V., Abou-Khalil, B., Dreifuss, F., Gauer, L.J., Leppik, I. and the US Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*, 55, 2000, 236-242.
7. Cramer, J.A. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy and behavior*, 4, 2003, 124-132.
8. French, J., Edrich, P., Cramer, J.A. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res.*, 47, 2001, 77-90.
9. Gilland, E., Ben-Menachem, E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during one-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 43, 2002, (suppl.7), 190.
10. Harden, C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia*, 42, 2001, (suppl 4), 36-39.
11. Klitgaard, H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of AEDs. *Epilepsia*, 42, 2001, (suppl.4), 13-18.
12. Krakow, K., Walker, M., Otoul, C., Sander, J.W.A.S. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology*, 56, 2001, 1772-1774.
13. Kwan, P., Brodie, M.J., Early identification of refractory epilepsy. *NEJM*, 342, 2000, 314-319.
14. Lamberechts, D.A., Boon, P.A. Open-label multicentre, community based trial on the safety and efficacy of levetiracetam as add-on therapy in adults with uncontrolled partial epilepsy in Benelux region. *J Neurol*, 251, 2004, 21, III-9.
15. Leppik, I., Morrell, M., Godfroid, P., Arrigo, C. Seizure free days observed in randomised placebo-controlled trials with adjunctive levetiracetam in partial epilepsy. *Epilepsia*, 44, 2003, (suppl 8), P176, 80.
16. Lipmann, S.M., Rosenfeld, W.E., Schaefer, P.A., Montouris, G.D. Levetiracetam: a helpful new drug. *Epilepsia*, 43, 2002, (suppl 7), 295.
17. Loshner, W., Honack, D., Runfeldt, C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol Exp Ther*, 284, 1998, 474-479.
18. Meador, K.J. Newer anticonvulsants: dosing strategies and cognition in treating patients with mood disorders and epilepsy. *J Clin Psychiatry*, 64, 2003, (suppl 8), 33-34.
19. Morrell, M.J., Leppik, I., French, J., Ferrendelli, J., Han, J., Magnus, L. The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Research*, 54, 2003, 153-161.
20. Mula, M., Trimble, R., Sander, J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure*, 13, 2004, 55-57.
21. Patsalos, P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*, 85, 2000, 77-85.
22. Perucca, E., Gidal, B.E., Baltes, E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Research*, 53, 2003, 47-56.
23. Piazzini, A., Chifari, R., Turner, K., Canevini, M.P., Dal Lago, C., Salamino, F., Sgro, V., Canger, R. Levetiracetam: a cognitive study. *Epilepsia*, 43, 2002, (suppl 8), 102.
24. Privitera, M. Efficacy of levetiracetam. A review of three pivotal clinical trials. *Epilepsia*, 42, 2001, (suppl 4), 31-35.
25. Privitera, M.D., Gogfroid, P., Edrich, P. Dose-response relationship of levetiracetam. *Eur J Neurol*, 9, 2002, (suppl 2), 180.
26. Salas-Puig, J., Serratos, J.M., Viteri, C., Gil-Nagel, A., Estruch, J. A phase IV-pharmaco-vigilance study of levetiracetam: safety of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy. *Epilepsia*, 45, 2004, p344, 139.
27. Shorvon, S.D., Loventhal, A., Janz, D., Bielen, E., Loiseau, P. for the European levetiracetam study group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 41, 2000, 1179-1186.
28. Shorvon, S.D., van Rijkevorsel K. A new antiepileptic drug. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 72, 2002, 426-429.
29. SKATE. Safety of Keppra as adjunctive therapy in epilepsy; first interim analysis. A presentation at 2nd UCB Global Epilepsy Summit 2003, 16-17 May 2003, Paris (France)- Orlando (USA).
30. Stratton, S.C., Large, C.H., Cox, B., Davis, G., Hagan, R.M. Effect of lamotrigine and levetiracetam on seizure development in a rat amygdala kindling model. *Epilepsy Research*, 53, 2003, 95-106.
31. White, J.R., Walczak, T.S., Leppik, I.E., Rarick, J., Tran, T., Beniak, T.E., Matchinski, D.S., Gummit, R.J. Discontinuation of levetiracetam because of behavioural side effects: a case control study. *Neurology*, 61, 2003, 1218-1221.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Мария Рашиева

МБАЛ "Царица Йоанна",

Неврологична клиника

Ул. "Бяло море" 8, София

Тел. (02) 9432365

E-mail : petan@bgcatalog.com

Оригинални статии

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ЛОКАЛИЗАЦИОННО СВЪРЗАНА ЕПИЛЕПСИЯ

Р. Велizarова, М. Радионова, Д. Чавдаров, М. Райчева, Л. Трайков
УМБАЛ "Александровска" Клиника по неврология, Медицински университет, София

SUMMARY

COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS
WITH LOCALIZATION-RELATED EPILEPSY

R. Velizarova, M. Radionova, D. Chavdarov,
M. Raycheva, L. Traykov

To investigate the pattern of cognitive disturbances in a homogeneous group of adult patients with recent onset localization-related epilepsy prior to onset of drug therapy.

There is a lack of precise data concerning the cognitive disorders in adult patients with epilepsy. Recent neuropsychological studies have demonstrated that the incidence of such disorders in adult epilepsy appears to be frequent, but conflicting results have been reported about its pattern by previous studies focused on heterogeneous patient groups.

We investigated 30 patients with complex partial or secondarily generalized seizures (MMSE = 28.9) as compared with 25 normal controls (MMSE = 29.4). The study groups were closely matched in terms of age and education. All subjects were assessed by means of a comprehensive neuropsychological battery designed to measure reaction time, memory, attention, naming, praxis and executive functions.

Patients with epilepsy had a significantly worse scores on simple reaction time ($p = 0.03$), memory ($p < 0.05$ до 0.0001), verbal fluency ($p = 0.0005$), Digit Symbol Test ($p = 0.025$) and Trail Making Test A and B ($p = 0.003$ and 0.04 , respectively).

Despite the comparable global cognitive functioning, patients with localization-related epilepsy show activation/alertness impairment and executive functions deficits relative to normal controls. Executive functions deficits appear predominantly in tasks requiring response inhibition, switching, cognitive flexibility and self-monitoring. With the advent and widespread use of new antiepileptic drug therapies, future clinical trials will undoubtedly test their effect on executive functions. Moreover, the results of this study will be useful in the counseling of patients on their educational, social and vocational needs.

Key words: cognitive functions, executive functions, localization-related epilepsy, memory

РЕЗЮМЕ

Целта на това проучване е да се изследват когнитивните способности на хомогенна група нелекувани възрастни болни, с локализационно-свързана епилепсия.

В литературата липсват точни и консистентни данни относно когнитивните нарушения при възрастни пациенти с епилепсия. Според последните проучвания, смущенията в когнитивните функции при тези болни са чести, но резултатите по отношение на техния патерн са твърде противоречиви, поради изследването на хетерогенни групи болни.

Изследвани са 30 пациенти с комплексни парциални припадъци с или без вторична генерализация (MMSE=28,9), които са сравнени с 25 здрави контроли (MMSE=29,4). Контролната група съответства точно на групата болни по възраст, пол и образователен ценз.

Всички участници в проучването са оценени с невропсихологична батерия предназначена да измерва реакционно време, вербална и невербална памет, внимание, назоваване, конструктивен праксис и екзекутивни функции. Пациентите с епилепсия показват значимо по-лоши резултати от контролната група в задачата за реакционно време ($p=0.03$), в тестовете за вербална и невербална дългосрочна памет ($p < 0,05$ до $0,0001$), вербална флуидност ($p=0.0005$), Digit Symbol ($p=0.025$) и Trail Making Test A и B ($p=0.003$ и 0.04).

Въпреки приблизително сходното общо когнитивно ниво, пациентите с епилепсия показват нарушено извлечение на информация от дългосрочния паметов склад, както и екзекутивни нарушения в сравнение с контролите. Смущенията в екзекутивните функции се установяват предимно при тестовете изискващи инхибиция на отговора, превключване, когнитивна флексибилност и самоконтрол. С появата и широкото приложение на новите антиконвулсанти, бъдещите клинични проучвания би трябвало да тестват и ефекта им върху когнитивното функциониране. Резултатите от това изследване ще са полезни за пациентите при консултирането им по отношение на техните образователни, социални и професионални потребности.

Ключови думи: екзекутивни функции, когнитивни функции, локализационно свързана епилепсия, памет

ВЪВЕДЕНИЕ

Несъмнено е преваляването на когнитивния дефицит и поведенческите отклонения сред болните с епилепсия. Още в 1881год. Gowers коментира влошения ментален статус при епилепсия като едно много сериозно последствие на болестта (3), изискващо специално внимание. Пациентите с епилепсия показват по-лошо невропсихологично представяне в сравнение със съответна група здрави контроли (2).

Множество сложно взаимодействащи си и наслаждащи се фактори определят невропсихологичната дисфункция при епилептично болните: особеностите на подлежащата невропатология, характеристиката на епилептичните разряди, психосоциалните фактори на средата, както и противоепилептичното лечение (2).

Счита се, че локализационно свързаните епилепсии по-често се асоцират с когнитивни нарушения, особено когато локализацията на патологичния субстрат е в темпоралния дял(4). Особеностите на патологията и разпространението на промените също така се отразява върху когницията(5). Вида на разряда дава отпечатък върху когнитивния профил на индивида. Генерализираните тонично-клонични припадъци (ГТКП) водят до по-сериозно засягане на паметта и вниманието в сравнение с парциалните, вторично генерализираните снижават по-изразено интелекта от първично генерализираните, докато абсансите по-слабо увреждат когнитивните функции от ГТКП(6).

По-честите и продължителни припадъци обуславят по-големи невронни загуби и с това по-сериозни смущения

ния в когницията и поведението (6).

Провеждането на клинични проучвания при нелекувани болни с епилепсия има съществено значение за установяване на влиянието на заболяването върху когнитивния статус, преди той да се промени от противоепилептичните средства (ПЕС), както и диференциране на проявите при различните форми на епилепсия (7,8).

В литературата липсват точни и систематизирани данни относно когнитивните нарушения при възрастни пациенти с епилепсия. Според последните проучвания (1, 6), смущенията в когнитивните функции при тези болни са чести, но изследването на хетерогенни групи болни създава затруднение при описание на техния патерн.

Целта на това проучване е да се изследват когнитивните функции на хомогенна група нелекувани възрастни болни, с локализационно-свързана епилепсия.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследването е проведено при 25 болни с комплексни парциални припадъци със или без вторична генерализация, амбулаторно лекувани към Неврологичната клиника на УМБАЛ "Александровска".

При подбора на болните са използвани следните критерии за включване: епилепсия-парциални припадъци с или без генерализация; без противоепилептично лечение (новооткрити или провежданата терапия е била спряна по различни причини: временен добър клиничен ефект и спиране от лекуващия лекар или поради липса на консенсус); възраст- от 16 до 55 г.; нормален неврологичен статус; давност на епилепсията повече от една и по-малко от 10 години; пристъпна честота от 2 пъти годишно до 4 пъти месечно; нормална компютърна или магнитно резонансна томография.

В проучването не са включени следните болни: продължителност на припадъците повече от 5 минути; анамnestични данни за епилептични статуси; анамnestични данни за травми, възпалителни или дегенеративни заболявания на ЦНС; злоупотреба с алкохол, медикаменти или наркотици.

С цел сравняване резултатите на болните, в проучването са включени и 25 клинично здрави лица, които отговарят по възраст, пол и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично, психиатрично или соматично заболяване. Всички са с нормални за възрастта електроенцефалограми (ЕЕГ).

Когнитивните функции при болните с епилепсия и групата от здрави контроли бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Общият когнитивен капацитет е изследван с Mini Mental State Examination (MMSE). Паметта беше изследвана с: Digit Span (foreward) от Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), за оценка съответно на краткосрочната памет; Word List Memory Test (WLMT) за оценка на дългосрочната вербална епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне и разпознаването и Copying Figure Test (свободно припомняне) за оценка на дългосрочната невербална памет.

Нарушенията във вниманието и екзекутивните функции бяха изследвани с: Cancellation Test, Trail Making Test – A (TMT-A) и B (TMT-B), при които се оценява времето за изпълнение на теста; Stroop Test, при който се прави оценка на броя правилно прочетени думи за 45 sec в третата част на теста, където имената на цветовете са написани с мастило различно от името на цвета;

Verbal Fluency (буква М), при който се оценява броят на генерираните думи започващи с буква М; Verbal Fluency (категория- животни) оценява се брой думи, принадлежащи към определена категория за 1 мин.; Digit Symbol Test (субтест от WAIS), при който се оценява времето за изпълнение на теста. Назоваване-Boston Naming Test с оценка на правилният брой отговори. Измерване на реакционно време в msec на зрителен стимул чрез компютърна програма SuperLab, продукт на Cedrus Corporation-USA.

Данните от изследването са обработени статистически чрез t-test (unpaired) анализ.

РЕЗУЛТАТИ

Характеристиките на включените групи са представени на таблица 1. Разликите между двете групи във възрастта, образованието, резултатите от MMS и от невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на non paired t-test.

Таблица 1. Характеристика на включените групи

	Контроли	Болни
Възраст	29,86 ± 11,25	28,45 ± 11,62
Образование	11,1 год.	11,0 год.
Пол (м/ж)	15/10	16/9
MMSE	29,5 ± 0,6	28,7 ± 1,15

MMSE = mini mental state examination; Данните са средни аритметични ± SD.

Не се установяват значими разлики между групите по отношение на възрастта, образователния ценз и резултатите от MME.

Резултатите от изследването на някои невропсихологични области при болните с епилепсия и при здравите контроли са представени на таблица 2. Анализването на данните с t-test показва значими разлики при част от тестовете ($p < 0.05$ до 0.0001, Табл. 2).

Таблица 2. Когнитивни функции

Тест	Контроли	Болни
Екзекутивни функции/внимание		
Digit Symbol Test	55,80 + 10,10	49,07+11,26*
Stroop 3	46,36 + 8,72	40,55 + 9,07*
Cancellation	148,27 + 28,53	186,77 + 39,9*
TMT-A	41+12,08	52,23 +15,33*
TMT-B	82,95+24,61	104,68±37,01*
Digit Span (foreward)	6,44+0,82	6,00+1,02
Digit Span (backward)	5,16+1,14	4,77+1,41
Реч		
Verbal Fluency "М"	16,45+3,69	11,09+4,25*
Verbal Fluency "животни"	23,64+3,56	21,37+6,7
BNT	14,84+0,37	14,70+0,53

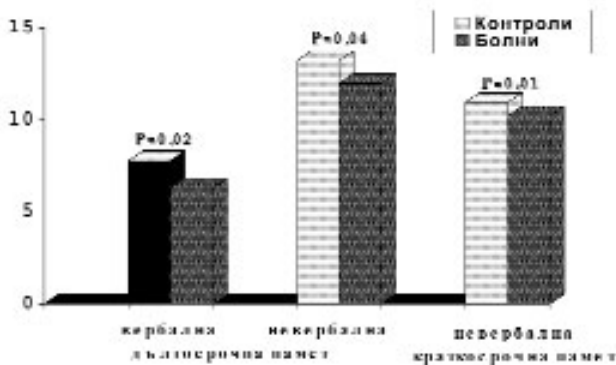
* $p < 0.05$ Данните са средни аритметични ± SD.

Данните, получени при изследване на насоченото внимание (Digit Symbol Test, Cancellation и TMT-A) при пациентите с епилепсия, са статистически значимо по-лоши от тези при здравите контроли.

Пациентите с епилепсия показват също така по-слабо представяне и по отношение на тестовете касаещи различни аспекти на екзекутивните функции (Stroop 3 и TMT-B).

Незначителни са разликите в резултатите получени при изследване на речта- както по отношение на назоваването (BNT), така и по отношение на семантичната категоризация (Verbal fluency), отчетена чрез броя категории и количеството на персеверациите. Значими са обаче, разликите по отношение на вербалната флуидност за буквата "М".

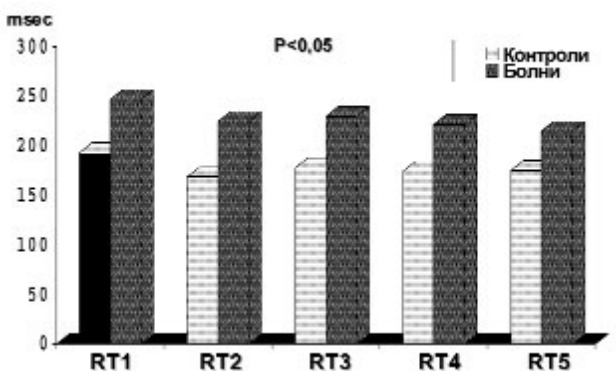
При паметовите тестове, анализът показва, че болните имат по-ниски стойности предимно при свободно, както непосредствено, така и отдалечено припомняне в сравнение с контролната група.



Фиг. 1. Резултати от изследване на дългосрочна и краткосрочна, съответно вербална и невербална памет при пациенти с епилепсия в сравнение с контролна група здрави лица.

Нарушена е не само вербалната епизодична памет, изследвана с WLMT, но и невербалната дългосрочна памет, оценявана чрез отсрочено свободно припомняне на геометрични фигури при методиката Copying Figure Test. Статистически значими са разликите в резултатите при тестването на невербалната краткосрочна памет, докато цифровият обхват (Digit span forward и Digit span backward), оценяващ краткосрочната вербална памет, е в нормални граници.

Резултатите от изследването на реакционното време (времето необходимо за реакция на появяващ се през случайни интервали зрителен обект) са представени на фиг. 2.



Фиг. 2. Резултати от изследване на реакционно време при пациенти с епилепсия в сравнение с контролна група: RT1-RT5 реакционни времена съответно от 1-ви до 5-ти опит.

Проведени са по 5 опита съответно при изследваните болни и здравите контроли. Статистическата обработка и сравняването на резултатите показват значимо по-големи реакционни времена за болните при всички опити.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от настоящото изследване показват, че болните с локализационно-свързана епилепсия имат нарушение в способността за извличане на информация от дългосрочния паметов склад, както и езекутивни нарушения предимно при тестове изискващи когнитивна флексибилност и самоконтрол. Специалният подбор на болните- да принадлежат към една форма на епилепсия, липсата на подлежаща невропатология и противоепилептично лечение, дават възможност да се оцени влиянието на епилептичните разряди върху когнитивното функциониране на болните с епилепсия.

По време на генерализирания припадък и часове след него настъпват промени в генната експресия на неврона, секретира се изобилие от пептиди и протеини с предполагаемо участие в неговата смърт, променя се дендритната морфология и настъпва синаптична реорганизация. Независимо или вследствие на клетъчната загуба възниква глиялна активация и пролиферация. Формират се нови неврони (нео-неврогенеза) с вид на грануларни клетки в hilus dentatus.

Естествен резултат от всички биохимичните, анатомични и функционални промени е повишеното предразположение към повтарящи се припадъци и прогресиращ когнитивен дефицит(1).

Освен икталните разряди, протичащи с ясна клинична реализация, също така и субклиничните епилептиформни разряди без отчетлива симптоматика, могат да се асоциират с влошаване на когнитивната функция (transitory cognitive impairment)(6).

Добре известно е, че интерикталните разряди прекъсват продължителната потенциация- процес, който се счита, че стои в основата на пластичните промени, свързани с паметта и обучението (1), което би могло да помогне за разбирането на наблюдаваните смущения в паметовите функции на болните с епилепсия.

Нямаме основание да обсъждаме ролята на възрастта или образованието, като фактор съдействащ за по-слабо когнитивно представяне на болните, поради статистически несъществените различия с контролната група лица.

Важно значение за влошеното невропсихологично функциониране на болните с епилепсия има ранното начало на заболяването- в първите години от живота, което води до сериозни увреждания на незрелия детски мозък от епилептичните разряди, а по-късно и от прилаганата антиконвулсивна политерапия (6).

При всички наши болни обаче, се касае за епилепсия с късно възрастово начало (след 16 години), което не би могло да повлияе формирането на невронните кръгове и интерневроналните взаимодействия.

Вероятно давността на епилепсията – между 1 и 10 години (средно 4,2 год.), наред с честотата и характера на припадъците (комплексни парциални припадъци със или без вторична генерализация) дава сериозно отражение върху когнитивното функциониране на болните с епилепсия и е от съществено значение за наблюдаваните при нашите болни по-лоши резултати в сравнение с контролната група здрави лица, предимно по отношение на вербална и невербална памет, реакционно време, ментална флексибилност и внимание.

Сходни отклонения в невропсихологичното изследване на нелекувани болни с епилепсия споделят и други автори (7,8), като се позовават на първо място на етиологията на припадъците, като например черепно-мозъчна травма, мозъчносъдова или друга патология.

Нашият контингент болни е с неизвестна етиология (криптогенна или идиопатична епилепсия), няма данни за подлежаща патология от проведените невроизобразяващи изследвания (КТ и МРТ), което ни дава основание да обсъждаме на първо място ролята на епилептичните разряди (иктални, субклинични или интериктални) в генезата на когнитивните нарушения.

В заключение, получените данни сочат, че с помощта на сравнително лесно приложима батерия от невропсихологични тестове е възможно определянето на когнитивния дефицит при болни с епилепсия. Резултатите са подходящи и за проследяване на ефекта от медикаментозното лечение, наред с отчитането на клиничната ефективност и персонална удовлетвореност от ПЕС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cole, A.J. Is epilepsy a progressive disease? The neurobiological consequences of epilepsy. *Epilepsia*, 41, 2000, 2, S13-S22.
2. Dodrill, C.B. Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiat Clin N Am*, 15, 1992, 383-94.

3. Drane, D.L., Meador, K.J. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. In: *Modern management of epilepsy*, eds. M.J. Brodie, D.M. Treiman. London, Bailliere-Tindall, 1996, 877-85.
4. Gowers, W.R. *Epilepsy and other chronic convulsive disorders*. London, J and A Churchill, 1881.
5. Klein, B., Levin, B.E., Duchowny, M.S., Liabre, M.M. Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development. *Neurology*, 55, 2000, 230-35.
6. Kwan, P., Brodie, M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, 357, 2001, 216-22.
7. Prevey, M.L., Delaney, R.C., Cramer, J.A., Mattson, R.H. Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. *Epilepsy research*, 30, 1998, 1-9.
8. Pulliainen, V., Kuikka, P., Jokelainen, M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*, 101, 2000, 73-78.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Реана Велизарова

Неврологична клиника, УМБАЛ "Александровска"

бул. "Г. Софийски" № 1, 1431 София, България

Тел.: 02/92 30 671

e-mail: reana_velizarova@yahoo.co.uk

Оригинални статии

МИОЗИТ С ВКЛЮЧВАНИЯ (INCLUSION BODY MYOSITIS) – КЛИНИКО-БИОПСИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Ив.Петров, К.Костов, Р.Икономов

Неврологична клиника- Медицински институт, МВР, София

SUMMARY

INCLUSION BODY MYOSITIS – CLINICAL AND BIOPSY INVESTIGATION

Iv. Petrov, K. Kostov, R. Ikonov
Clinic of Neurology, Medical Institute – (MIA)

Inclusion body myositis (IBM) belongs to the group of idiopathic inflammatory myopathies but differs from polymyositis and dermatomyositis. It occurs mainly in patients aged about 50 and is not influenced by corticosteroid therapy. The diagnosis of the disease involves the criteria of Griggs RC et al. (1993), the most significant part of which are the clinical characteristics and the biopsy findings.

The study covered 8 patients (6 men and 2 women), average age 53 (ranging from 48 to 62) with established diagnosis of IBM. The patients were subject to somatic and neurological investigation. The following tests were administered: standard blood and urine tests, serum enzymes (CPK, aldolase, LDH, GOT, GPT), ESR, AST, C-reactive protein, EMG, ENG, ECG. After receiving the informed consent of all patients, muscle biopsies were collected from m. quadriceps fem m. deltoideus or triceps sure. The material was prepared for light and electron microscopy.

The patients had no significant somatic diseases and no family history. The clinical examinations established slow and unnoticeable development of different versions of proximal-distal myopathic syndrome with/without pain. In the course of the disease, on the background of progressing muscle weakness some of the patients developed hypotrophies of different degree of predilectionally affected muscle groups (m. quadriceps fem, m. deltoideus, m. biceps brachii, m. triceps brachii and muscles of the forearm and the arm with hypo- or areflexia. EMG tests of all tested muscles revealed "myopathic" changes. The values of CPK and aldolase were moderately increased or remain unchanged. The corticosteroid therapy was ineffective. The light and electron microscopic studies of the biopsies revealed one-directional pathological changes of

different severity. The typical "rimmed" vacuoles were observed in the muscle fibers, together with inflammatory infiltrates of mononuclear cells in the endomysium, atrophic fibers, sarcoplasmic and intranuclear filament inclusions.

Clinically the myopathic syndrome at IBM is hardly distinguished from the other idiopathic inflammatory myopathies and some muscle dystrophies. That is why the muscle biopsy is mandatory and has an outlined diagnostic value. The pathomorphological changes are characteristic but not specific. They have to be considered by the clinician with a view to age, course and duration of the disease, clinical characteristics and family history of the patients, before determining the final diagnosis. Corticosteroid therapy is usually ineffective and the prolonged therapy can cause undesired side effects.

Key words: inclusion body myositis, clinical characteristic, muscle biopsy, diagnosis, treatment

РЕЗЮМЕ

Inclusion body myositis (IBM) принадлежи към групата на идиопатичните възпалителни миопатии, но се различава от полимиозита и дерматомиозита. За диагнозата на заболяването се използват критериите на Griggs RC et al. (1993), най-съществената част от които са клиничните прояви и биопсична находка.

Представени са 8 пациенти (6 мъже и 2 жени) на средна възраст 53 г. (от 48 до 62 години) със сигурна диагноза за IBM. Болните са изследвани соматично и неврологично. Направено е и стандартно изследване на кръв и урина, серумни ензими (КФК, алдолаза, ЛДХ, ГОТ, ГПТ), СУЕ, АСТ, С-реактивен протеин, ЕМГ и ЕНГ, ЕКГ. След информирано съгласие на всички пациенти е взета мускулна биопсия от m. quadriceps fem. m. deltoideus или triceps sure. Материалът е обработен за светлинно- и електронномикроскопско изследване.

Пациентите са без съществени соматични заболявания и фамилно са не обременени. Клинично се установя-

ва бавно и незабелязано развитие на проксимално-дистален миопатен синдром в различни варианти, без или с болка, обхващащ ръцете и краката. В хода на заболяването на фона на прогресираща мускулна слабост, при някои от случаите, се развиват различни по степен хипотрофии, с хипо- или арефлексия, на предилекционно засегнати мускулни групи (m. quadriceps fem. m. deltoideus, m. biceps brachii, m. triceps brachii и мускулите на предмишницата на ръката). ЕМГ изследването при всички тествани мускули показва "миопатни" промени. Стойностите на КФК и алдолазата са умерено повишени или непроменени. Лечението с кортикостероиди е неефективно. При биопсичното изследване на мускулната тъкан, светлинно- и електрономикроскопски, при всички пациенти се установяват еднородни, различни по степен, патологични промени. В мускулните влакна се установяват типични "rimmed" вакуоли, леки възпалителни инфилтрати от мононуклеарни клетки в ендомизиума, саркоплазмени и вътреядрени филаментозни включения.

Ключови думи: миозит с включения, клинична картина, мускулна биопсия, диагноза, лечение.

Миозитът с включения (МСВ) е първично придобита възпалителна миопатия. Като диагностичен термин за пръв път се съобщава от Yunis и Saha през 1971 г. Първоначално се приемаше, че това е вариант на полимиозита (ПМ). Многочислени клинични и морфологични проучвания обаче през последните 10 г. ясно определят МСВ като уникална клинична и патоморфологична единица принадлежаща към групата на идеопатичните възпалителни миопатии, но различаваща се от ПМ и дерматомиозита (ДМ) (4, 5, 12, 15, 19, 23). Предполага се, че в патогенезата на заболяването участват имунологични, инфекциозни, генетични и биохимични фактори, при не известна етиология (12, 16, 20). Заболяването засяга обикновено пациенти около 50 годишна възраст, започва бавно и незабелязано и прогресира с години. Боледуват повече мъже отколкото жени в съотношение 3:1 (7, 16). Случаите са спорадични, но в редки случаи се установява фамиленост подсказваща автосомно рецесивно (6, 16) или доминантно онаследяване (24). Според някои автори (23, 25) МСВ е често срещана възпалителна миопатия при пациенти над 50 годишна възраст, но се пропуска като се диагностицира обикновено като "ПМ не подпадащ се на лечение с кортикостероиди". Най-характерния диагностичен тест при МСВ е мускулната биопсия (4, 5, 12, 13, 23). При светлинномикроскопското изследване се установяват типични "rimmed" вакуоли, ендомизиални възпалителни инфилтрати, еозинофилни цитоплазмени включения и атрофични влакна. Електрономикроскопски (ЕМ) се наблюдават саркоплазмени и интранукле-

арни филаменти с диаметър от 15 до 18 μ m. Клинично МСВ се различава от класическия ПМ с допълнителни прояви от дистална мускулна слабост, асиметрично засягане на различни мускулни групи и миопатни промени при ЕМГ изследването (11), докато други автори считат, че такова разграничаване трудно може да се направи (25). Въз основа на многобройни клинични и биопсични проучвания през 1995 г. Griggs RC и съпр. предлагат диагностични критерии за диагноза на пациентите с МСВ, най-съществената част от които са клиничната и биопсична находка. Сигурна диагноза се поставя ако при мускулната биопсия се установят всичките споменати по-горе морфологични промени; клиничните и лабораторни данни не са задължителни и биопсията е диагностична. Възможна диагноза се поставя ако мускулната биопсия показва само възпаление (инвазия на мускулни влакна от мононуклеарни клетки) без останалите патоморфологични промени. Освен това, пациентите трябва да са на възраст над 30 г. при поява на началните симптоми, продължителността на заболяването да е повече от 6 месеца, обективно да е установена проксимална и дистална мускулна слабост и повишена КФК (не повече от 12 пъти от референтните стойности). Цел на настоящето изследване е да се представи клиничната картина и биопсичната находка при пациенти със сигурна диагноза МСВ въз основа на посочените критерии.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Изследването включва 8 пациенти (6 мъже и 2 жени) на възраст от 47 г. до 62 г. (средно 53 г.). Болните са изследвани соматично и неврологично. Степента на мускулна слабост се определяше с мануално тестване като лека, средна и тежка. Направени са стандартни изследвания на кръв и урина с рутинни тестове. Изследвани са серумни ензими: КФК, алдолаза, ЛДХ, ЛДХ1, ЛДХ5, ГОТ, ГПТ, както и СУЕ, АСТ и С-реактивен протеин. На всички пациенти е направена иглена ЕМГ на засегнатите мускули, електрофизиологично тестване на периферните нерви и ЕКГ. След информирано съгласие и предварителна подготовка на пациентите е взета мускулна биопсия от m. quadriceps femoris, triceps sure или m. deltoideus. Мускулните късчета, след съответна фиксация, се включваха в парафин за стандартно хистологично изследване. Освен това се изготвяха криостатни срези оцветявани с хемалаун-еозин (ХЕ), както и за хистохимично доказване на сукуцинатдехидрогеназа (СДХ), аденозин трифосфатаза (АТФ, рН 9.4) и кисела фосфатаза (КФ) за светлинно микроскопско изследване. За ЕМ-изследване материала се фиксираше в 2% глутаралдехид и допълнително в осмиев тетраоксид. След дехидратация във възходящи концентрации алкохол последва включване в дуркопан (Fluka). Ултратънки срези се изготвяха на микротом "Richert" и се наблюдаваха на електронен микроскоп "JAM 100B".

Таблица 1.

Случай	Пол Възраст	Начало на заболяването	Начални симптоми
1.	М/ 56 г	5 г	Асиметрична слабост в проксималните мускули на ръцете
2.	Ж/ 47 г	3 г	Слабост в дисталните мускули на краката
3.	М/ 62 г	2 г	Слабост в дисталните мускули на ръцете
4.	М/ 48 г	1.5 г	Слабост в бедрената мускулатура
5.	М/ 53 г	2.5 г	Слабост в краката проксимално, повече в дясно
6.	Ж/ 54 г	2 г	Дистална и проксимална слабост в мускулите на ръцете
7.	М/ 54 г	1.5 г	Обща слабост в мускулите на краката, повече в бедрата
8.	М/ 50 г	1 г	Слабост в бедрената мускулатура

РЕЗУЛТАТИ

КЛИНИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

От подробно снетата анамнеза и соматичното изследване се установява, че пациентите нямат съществени соматични заболявания, нямат прекарано остро вирусно или друго инфекциозно заболяване, свързано с появата на началните симптоми и са фамилно необременени. Началото на заболяването датира от 1 до 5 г (сред-

зано с продължителността и тежестта на заболяването. При всички болни ЕМГ изследването показва миопатни промени в тестираните мускули (фибрилационни потенциали, позитивни остри вълни, единични комплекси, репетативни разряди, полифазни, скъсени по времетраене и амплитуда моторни акционни потенциали с ранно възстановяване). При 3 от случаите (1, 2, 3) се появяват и удължени по времетраене акционни потенциали. Електрофизиологичното тестиране на периферни нерви

Таблица 2.

Случай	Неврологичен статус по време на изследването
1.	Предимно проксимален миопатен с-м в раменния и тазовия пояс. Ограничени по обем активни движения с тежко намалена мускулна сила и тонус. Хипотрофии в mm. deltoideus, biceps, triceps, мускулите на предмишницата. Слабост във флексорите на пръстите на ръцете. Хипотрофия на m. quadriceps fem., повече в дясно, с намалена мускулна сила и затруднено изправяне от клекнало положение. Походка затруднена. Колянна, стилорадиална, бицепсова и трицепсова арефлексия. Останалите рефлексии силно отслабени. Патологични - няма. Липсва спонтанна и палпаторна болезненост в мускулите. Сетивност запазена.
2.	Миопатен с-м, по изразен в краката. Леки хипотрофии със средно намалена мускулна сила предимно в бедрената мускулатура, повече в ляво. В ръцете проксимално и дистално намалена мускулна сила. Коленни рефлексии силно отслабени до липсващи в ляво, останалите не променени. Патологични няма. Има палпаторна болезненост в мускулите. Сетивност не смутена.
3.	Миопатен с-м предимно проксимално в краката и ръцете. Мускулната слабост обхваща mm. deltoideus, biceps, triceps и мускулите на предмишниците, повече в дясно. В краката слабостта е по изразена в бедрата (m. quadriceps fem.) с леки хипотрофии. Рефлексии - коленни липсват, останалите отслабени. Патологични рефлексии няма. Болки по мускулите няма. Сетивност запазена.
4.	Лек миопатен с-м обхващащ дифузно ръцете и краката, без хипотрофии, но с палпаторна мускулна болезненост в бедрата и дискретно леко намалена мускулна сила. Рефлексии запазени. Патологични няма. Сетивност не променена.
5.	Миопатен с-м в краката. Средно изразена слабост в бедрата с лека хипотрофия, повече в дясно. Коленни рефлексии отслабени. Патологични няма. Има спонтанна и палпаторна болезненост по мускулите. Сетивност запазена.
6.	Миопатен с-м предимно в ръцете, повече дистално, с леко намалена мускулна сила, без хипотрофии. В краката слабостта е само в бедрената мускулатура, без хипотрофии. Рефлексии запазени. Патологични не се установяват. Мускулна болезненост няма. Сетивност запазена.
7.	Дифузна, средно изразена слабост в краката, повече в бедрата, двустранно еднаква. Хипотрофии няма. Рефлексии запазени. Патологични няма. Болка по мускулите няма. Сетивност не смутена.
8.	Лека слабост в бедрената мускулатура (m. quadriceps), без хипотрофии. Запазени коленни рефлексии. Патологични няма. Болка няма. Сетивност запазена.

но 2 г.). Началните симптоми (по анамнезни данни) се изразяват с поява на мускулна слабост в краката при 5 болни и в ръцете при 3-ма, без болка (таб.1). Слабостта в краката при 1 болен е дистална, при 4 болни е проксимална, а в ръцете при 1-проксимална, при 1-дистална и при 1-дистална и проксимална.

Резултатите от неврологичния статус по време на изследването са представени на табл.2. Вижда се ясно, че с еволюцията на заболяването, миопатния с-м бавно обхваща, в някои случаи асиметрично, нови мускулни групи с подчертана предилекция към mm. quadriceps fem., deltoideus, biceps, triceps brachii и дисталните мускули на ръцете. Прави впечатление, че шийните, лицевите, очедвигателните и гълтателните мускули не са засегнати от патологичния процес. Отслабването и изчезването на сухожилните и надкостни рефлексии (особено коленни) са свързани с тежестта на хипотрофиите и степенята на мускулната слабост, установена при мануалното тестиране. Болка по мускулите има при 3-ма болни, но всички са със запазена сетивност във всички модалности.

Резултатите от промените при изследването на серумните ензими и електрофизиологичното изследване са представени на табл.3. Прави впечатление нормалните или умерено повишени стойности на КФК (2-3 пъти от референтните стойности) и алдолазата. По показателна е КФК и както се вижда, нейното повишение е свър-

при всички болни не даде патологични промени. Проведеното лечение на всички пациенти с кортикостероиди е без клиничен ефект, а при 4 пациенти не се промениха стойностите на повишената КФК.

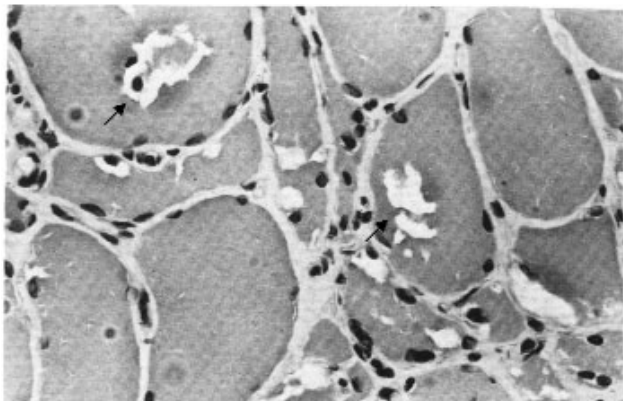
Таблица 3.

Случай	КФК (МЕ/л)	Алдолаза (МЕ/л)	ЕМГ (миопатия)
1.	720	14.6	+
2.	640	11.3	+
3.	520	10.2	+
4.	220	7.1	+
5.	185	7.4	+
6.	190	6.3	+
7.	175	5.5	+
8.	180	5.8	+

Резултати от мускулната биопсия

Биопсичното изследване показва еднородни промени при всички пациенти, като има различия в степента на изразеност на патологичния процес.

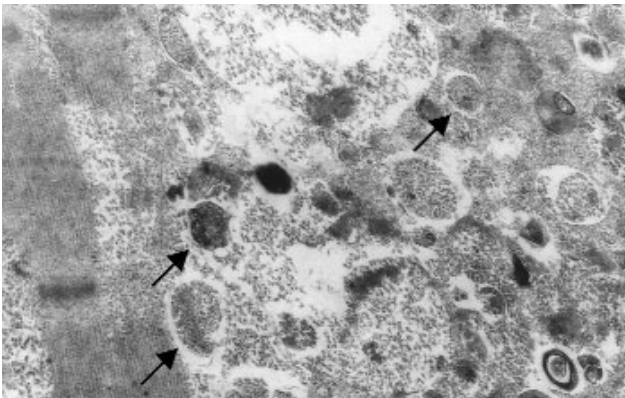
Светлинномикроскопски се установява, в различен брой мускулни влакна, характерни "rimmed" вакуоли. Те са обградени с базофилна грануларна субстанция (при оцв. с ХЕ) и са с различна форма и големина (фиг.1). Единично мускулно влакно може да съдържа няколко такива вакуоли, разположени централно или субсарколемално.



Фиг.1 Светлинна микроскопия. Мускулни влакна с "rimmed" вакуоли. Виждат се и атрофични влакна. ХЕ x 650

При хистохимичното изследване някои от мускулните влакна показват повишена КФ-азна и намалена СДХ активност. Леки възпалителни инфилтрати от мононуклеарни клетки са разположени в ендомизиума. Те образуват или инвазират некротични или некротични мускулни влакна. В някои от случаите (6,7,8), възпалителните инфилтрати са много дискретни или липсват. Виждат се единични или на малки групи атрофични ангуларни влакна. По-рядко се срещат единични некротични и регенериращи влакна. Периваскуларните пространства и кръвоносните съдове са не променени. Няма регрупиране на мускулните влакна от I и II тип при реакцията за доказване на АТФ.

Електронномикроскопски в саркоплазмата се установяват обширни зони на дезорганизация и деструкция. Митохондриите са с различна големина и форма, много от тях са с дезорганизирана кристи и съдържат електронно плътни тела и концентрични ламеларни тела. Саркоплазмените вакуоли съдържат плътни тела, миеоидни структури, мембранни фрагменти и дебрис (фиг 2). В

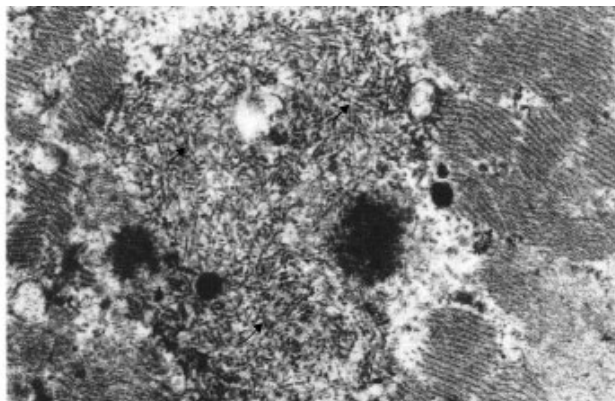


Фиг.2 Електронна микроскопия. Вакуоли в саркоплазмата съдържащи мембранозни структури, миеоидни и електронно плътни тела и гликогенови гранули. x 20000

близост до вакуолите в саркоплазмата се виждат, на групи или разпръснати, характерни филаментозни включвания с диаметър 15-18 μm . (фиг.3). Такива се установяват и в ядрата, но само при два от случаите (1, 2).

ОБСЪЖДАНЕ

Представените от нас случаи са диагностицирани въз основа на клиничната картина и биопсихната находка. Основните клинични прояви съвпадат с тези описани



Фиг.3 Електронна микроскопия. Филаментозни включвания в саркоплазмата. x 40200

в литературата (4, 20, 23, 25) 1. Бавно развитие на проксимално-дистална мускулна слабост в различни варианти при пациенти около 50 г. възраст. 2. Предилекционно засягане на определени мускулни групи (m. quadriceps fem., tibialis ant., deltoideus, biceps, triceps brachii и дисталните мускули на ръцете). 3. Развиващите се хипотрофии съответстват на хипо- и арефлексията и на увеличаващата се мускулна слабост. 4. Непроменени или умерено повишени стойности на КФК и алдолазата и "миопатна" ЕМГ.

Миозитът с включвания се описва и при пациенти на възраст между 30 и 50 г., (12, 20) поради бавното и продължителното развитие на симптомите и продължителния период до поставянето на окончателната диагноза. Ние установяваме и дистална мускулна слабост, която се счита за характерна, но не задължителна за МСВ (10, 14, 16). Трябва да се има предвид, че засягане на дисталните мускули има и при ПМ (1, 26). При представените пациенти дисталния миопатен синдром се развива на фона на преобладаващо засягане на проксималната мускулатура. Ние не установяваме въвличане в патологичния процес на шийната, гълтателната, лицевата и очевидателната мускулатура, каквито данни има в литературата при болни с МСВ (25). Непроменените или умерено повишени стойности предимно на КФК е характерно за МСВ (20, 25). При представените случаи прави впечатление, че умерено повишените стойности на КФК съответстват на по-продължителния ход на заболяването и тежестта на миопатния с-м при отделните пациенти. Рядко стойностите на КФК могат да достигнат до 1000 МЕ/л. (25). ЕМГ- изследването с "миопатни" промени при всички пациенти (повишена спонтанна активност, скъсени по времетраене и амплитуда моторни акционни потенциали и повече полифазни потенциали, позитивни остри вълни и фибрилации) е характерно за възпалителните миопатии (4, 19, 22, 23). Установява се обаче и наличие на "смесен" патерн - скъсени и удължени по времетраене моторни акционни потенциали.

Значението на тези потенциали дълго време беше спорно, и по-специално дали те индицират невrogenен компонент при заболяването. Детайлно ЕМГ проучване при 11 пациенти с МСВ (21) показва, че този смесен патерн е резултат на първична мускулна увреда. В тази връзка се приема (23), че наличието на такива "смесени" патерни насочват към диагнозата МСВ. Освен това електрофизиологичното тестване на периферните нерви при представените наши болни не дава данни за патологични отклонения.

Сигурната диагноза се поставя с биопсичното изследване на мускул. Установените от нас светлинно и ЕМ "rimmed" вакуоли, ендомизиадни възпалителни инфилтрати, атрофични влакна и филаментозни включвания в саркоплазмата и клетъчните ядра са с диагностична стойност при МСВ (4, 5, 15, 19, 20, 23) в съчетание с данните за възрастта на болните, хода и продължителността на заболяването, клиничните прояви и фамилна необремененост. Патоморфологичната находка при МСВ е характерна, но не е специфична. "Rimmed" вакуоли се наблюдават при фамилен МСВ с автозомно доминантно (21) или автозомно рецесивно (6, 16) онаследяване и много други наследствени миопатии (16, 23) например: окулофарингеална мускулна дистрофия, дистална миопатия на Welander, дистална миопатия на Nonaka. Освен това вакуолизация на мускулните влакна има при редица други миопатии и невропатии например: полимиозит (1, 2, 3), дерматомиозит, хипокалиемична периодична парализа, спинална мускулна атрофия, васкулитна невропатия, други хронични аксонални невропатии (23). Това дава основание да се предположи, че тези промени са резултат на последен етап от общ патологичен процес отключен от неизвестни етиологични фактори при действието на различни патогенетични механизми. Също така в началото се считаше, че установените от нас ЕМ саркоплазмни и вътреядрени тубулофиламентни са специфични за спорадичния МСВ. Понастоящем те се наблюдават при няколко типа наследствени дистални миопатии и други миопатии споменати по-горе (8, 16, 17). Филаментозните включвания от този тип вероятно са друг неспецифичен феномен наблюдаващ се в дегенериращи мускулни влакна.

Миозитът с включвания, както се вижда от представените болни, има бабен прогресиращ ход. Степенна на инвалидизация в зависимост от продължителността на заболяването все още не е добре проучена. Някои изследвания показват (20), че най-малко 50% от пациентите проследени повече от 10 г. се инвалидизират (по отношение на походка и самообслужване), но няма данни за нарушаване продължителността на живота им, тъй като други органи и системи не са увредени.

Наблюдаваните от нас пациенти с МСВ не се повлияват от кортикостероидна терапия. Мненията в литературата по отношение на лечението са противоречиви. Болшинството автори не установяват подобрение не само при лечение със стероиди, но и с други имunosупресори като азатиоприн, метотрексат и циклофосфамид (9, 11, 12). Някои считат (18), че има ефект от приложение на кортикостероиди. Други терапевтични възможности за сега остават емпирични и симптоматични (23).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миозитът с включвания е възпалителна миопатия развиваща се най-често при пациенти около 50 г. възраст. Клинично трудно се различава от другите идиопатични възпалителни миопатии и някои мускулни дистрофии. Биопсичното изследване на мускул е задължително и има решаваща диагностична стойност. Патоморфологичните промени са характерни, но не са специфич-

ни. Те трябва да се интерпретират от клинициста като се има предвид възрастта, хода и продължителността на заболяването, клиничните прояви и наследствена обремененост на пациента преди поставянето на окончателната диагноза. Лечението с имunosупресори обикновено е неефективно и продължителното им приложение може да доведе до нежелани странични ефекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинов С, Манолов С, Лолова ИВ и съпр.: Полимиозит. В: Миопатии (С Божинов, Г Гълъбов ред), София, Мед и физкулт, 1973, 183-229
2. Петров ИВ, Генчев Т.: Патоморфологична находка при случай с вакуолен миопатия. Неврол Психиатр Неврохир, 1985, 1, 19-25
3. Adams RD.: Diseases of muscle. A study in pathology (3th ed). Hagerstown, Harper&Row, 1975, 337-379
4. Amato AA, Barohn RJ.: Idiopathic inflammatory myopathies. Neurol Clin, 1997, 15, 615-648
5. Amato AA, Gonseth GS, Jackson CE et al.: Inclusion body myositis: Clinical and pathological boundaries. Ann Neurol, 1996, 40, 581-586
6. Amato AA, Shedert RT.: Inclusion body myositis in twins. Neurology, 1998, 51, 598-600
7. Askanas V, Engel, WK.: New advance in the understanding of sporadic inclusion body myositis and hereditary inclusion body myopathies. Curr Opin Rheumatol, 1995, 7, 486-496
8. Askanas V, Engel, WK.: Newest Approaches to Diagnosis and Pathogenesis of Sporadic Inclusion-Body Myositis and Hereditary Inclusion-Body Myositis, Including Molecular-Pathologic Similarities to Alzheimer Disease. In: Inclusion-Body Myositis and Myopathies (V Askanas, G Serratrice, WK Engel eds), New York, Cambridge University Press, 1998, 3-78
9. Barohn, RJ, Amato AA, Sahenk Z et al.: Inclusion body myositis: Explanation for poor response to immunosuppressive therapy. Neurology, 1995, 45, 1302-1304
10. Carpenter S, Karpati G, Heller I, Eisen A.: Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. Neurology, 1978, 28, 8-17
11. Cohen MR, Sulaiman AR, Garancis JC, Wortmann RL.: Clinical heterogeneity and treatment response in inclusion body myositis. Arthritis and Rheumatism, 1989, 32, 6, 734-740
12. Dalakas MC, Sivakumar K.: The immunopathologic and inflammatory differences between dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis. Curr Opin Neurol, 1996, 9, 235-239
13. Dalakas MC.: Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. N Eng J Med, 1991, 325, 1487-1498
14. Eisen A, Berry K, Gibson G.: Inclusion body myositis (IBM): myopathy or neuropathy?. Neurology, 1983, 33, 1109-1114
15. Garlepp MJ, Mastaglia FL.: Inclusion body myositis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996, 60, 251-255
16. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S et al.: Inclusion body myositis and myopathies. Annals of Neurology, 1995, 38, 705-713
17. Jongen PJH, ter Laak HJ, Stadhouders AM.: Rimmed basophilic vacuoles and filamentous inclusions in neuromuscular disorders. Neuromuscul Disord 1995, 5, 31-38.
18. Leff RL, Miller FW, Hicks J et al.: The treatment of inclusion body myositis: A retrospective review and a randomized, prospective trial of immunosuppressive therapy. Medicine 1993, 72, 225-235
19. Lindberg C, Persson LI, Bjorkander J, Oldfors A.: Inclusion body myositis: Clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. Acta Neurol Scand, 1994, 89, 123-131
20. Lotz BP, Engel AG, Nishino H et al.: Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. Brain, 1989, 112, 727-747
21. Luciano CA, Dalakas MC.: Inclusion body myositis: No evidence for a neurogenic component. Neurology, 1997, 48, 29-33
22. Milanov I, Ishpekova B.: Differential diagnosis of chronic idiopathic polymyositis and neuromyositis. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1998, 38, 183-187
23. Nash SM, Kissel JT.: Idiopathic Inflammatory Myopathies. In: Neuromuscular Diseases. Expert Clinicians Views. (RP Pourmand ed), Boston, Butterworth-Heinemann, 2001, 199-226
24. Neville HE, Baumbach LL, Ringel SP et al.: Familial inclusion body myositis: Evidence for autosomal dominant inheritance. Neurology, 1992, 42, 897-902
25. Sekul EA, Dalakas MC.: Inclusion body myositis: New Concept. Seminars in Neurology, 1993, 13, 3, 256-263
26. Sundaram MB, Ashenurst EM.: Polymyositis presenting with distal and asymmetrical weakness. Canadian J Neurol Sci, 1981; 8, 147-149

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иван Петров

Клиника по неврология

МВР- Болница, гр. София

Оригинални статии

ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА N.PHRENICUS ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ НА ГИЛЕН-БАРЕ

Д. Атанасова, М. Миланова, М. Даскалов, Б. Ишпекова, П. Стаменова
Университетска Болница "Царица Йоанна", Клиника по неврология

SUMMARY

PHRENIC NERVE CONDUCTION STUDIES IN PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME

D. Atanasova, M. Milanova, M. Daskalov, B. Ishpekova, P. Stamenova

The Guillain-Barre syndrome (GBS) is an acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with annual incidence 1-2/ 100,000 cases. The phrenic nerve originates from the C3 to C5 spinal roots and innervates the diaphragm muscles. The phrenic neuropathy takes part in the pathogenesis of the acute respiratory failure in severe cases of GBS. The aim of the study is to estimate phrenic nerve conduction abnormalities and their prognostic value for development of respiratory failure in patients with GBS.

Patients and methods: We prospectively studied 14 patients (9 men and 5 women, mean age 40,7 years). All of them performed clinical, EMG and CSF criteria for the diagnosis of GBS. The patients were divided into 3 groups: 1) With clinical presentation of severe respiratory failure, required total ventilatory support (4 cases); 2) The patients with clinical presentation of mild respiratory dysfunction (tachydyspnea) which did not need ventilatory support (5 cases); 3) The group of patients without any clinical signs of impairment of respiratory function (5 cases). Bilateral phrenic nerve conduction studies were performed in all patients in interval from the 4th till the 30th day from the onset of the disease.

Results: Bilateral demyelinating lesion of phrenic nerve was estimated in GBS patients with quadriplegia and severe respiratory failure required ventilatory support (mean motor latency 18,4ms; mean amplitude of CMAP-0,250mV). The conduction abnormalities of phrenic nerve in this group were detected before development of clinical signs of respiratory failure. Unilateral demyelinating lesion of phrenic nerve was revealed in patients with severe quadriparesis and mild respiratory dysfunction (mean motor latency 12,7ms; mean amplitude of CMAP 0,620mV). The patients without any signs of respiratory failure had no conduction abnormalities of the phrenic nerve.

Conclusion: Bilateral phrenic neuropathy is observed in GBS patients with severe respiratory failure and quadriplegia. Phrenic nerve conduction studies have prognostic value for development of respiratory dysfunction in patients with GBS.

Key words: Guillain-Barre syndrome, Phrenic neuropathy, respiratory failure

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Гилен-Баре (СГБ) е остра възпалителна имуно-медирана полирадикулоневропатия с годишна заболеваемост 1-2/ 100,000 население.

N. phrenicus произлиза от C3 до C5 спинални коренчета и инервира диафрагмалния мускул. Двустранна увреда на n.phrenicus е описана при пациенти със СГБ и е свързана с клинични прояви на остра дихателна недостатъчност (тахидиспнея), в тежките случаи изискваща изкуствена механична вентилация. Целта на настоящото изследване е да се проучат патологичните отк-

лонения в електрофизиологичните показатели на n.phrenicus при пациенти със СГБ, както и да се установи тяхната възможна връзка с развитието на остра дихателна недостатъчност.

Материал и методи: Изследвани са общо 14 пациенти със СГБ на средна възраст 40,7 г. (9 мъже, 5 жени). Всички пациенти отговарят на клиничните, електромиографски и ликворологични критерии за поставяне на диагнозата СГБ. Пациентите са разделени в три групи: 1) Група с клинични данни за тежка дихателна недостатъчност, изискваща ИБВ – 4 пациенти; 2) Група с клинични данни за лека респираторна дисфункция (тахидиспнея), неизискваща ИБВ – 5 болни; 3) Пациенти без клинични данни за ДН – 5 случая. Електроневрографските (ЕНГ) изследвания на n.phrenicus двустранно са проведени от 4 до 30 ден от началото на заболяването. Използвани са повърхностни биполярни електроди и супрамаксимална стимулация. Определяни са латентно време на провеждане и амплитуда на диафрагмалния М-отговор.

Резултати: При пациентите с клинични данни за квадриплегия и тежка дихателна недостатъчност, изискваща ИБВ, се установи двустранна лезия на n.phrenicus – демиелинизиращ тип (средна стойност за ЛВ – 18,4ms, средна стойност за диафрагмалния СМАП – 0,25mV). При пациентите с леко изразена респираторна дисфункция, неизискваща ИБВ, се регистрира едностранна лезия на n.phrenicus – демиелинизиращ тип (средна стойност за ЛВ – 12,7ms, средна стойност на диафрагмалния СМАП – 0,62mV).

Заклучение: Двустранна демиелинизираща увреда на n.phrenicus се установява при пациенти със СГБ с тежка дихателна недостатъчност, изискваща ИБВ. Електроневрографските изследвания на n.phrenicus в ранния стадий на СГБ имат важно диагностично и прогностично значение за развитие на остра дихателна недостатъчност.

Ключови думи: Синдром на Гилен-Баре, невропатия на n.phrenicus, дихателна недостатъчност

Синдромът на Гилен-Баре (СГБ) е остра възпалителна имуно-медирана полирадикулоневропатия с годишна заболеваемост 1-2/ 100,000 (16). При около 40% от случаите с тежко клинично протичане се развива дихателна и орофарингеална слабост (4). Дихателна недостатъчност (ДН), изискваща изкуствена белодробна вентилация (ИБВ) се наблюдава в около 1/3 от болните (8). Съществено място в патогенезата на ДН при СГБ заема интеркосталната и особено диафрагмалната мускулна слабост, развиваща се в различен стадий от прогресията на заболяването, водеща до механична вентилаторна недостатъчност. При пациенти със СГБ е описана двустранна увреда на n.phrenicus, свързана с клинични прояви на ДН (тахипнея, диспнея, задух при усилие), докато унilaterалната диафрагмална пареза може да протече асимптоматично, или да се открие единствено при рутинно рентгенографско изследване (7,17). Целта на настоящото изследване е да се проучат патологичните отклонения в електрофизиологичните показатели на

p.rhgenicus при пациенти със СГБ, както и да се установи тяхната възможна връзка с развитието на остра дихателна недостатъчност.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от три години проспективно са изследвани 14 пациенти със СГБ на средна възраст 40,7 г. (9 мъже, 5 жени). При хоспитализацията всички пациенти са изпълнили задължителните клинични критерии за включване в групата (3) – сухожилно-надкостна хипо- до арефлексия, развитие на вяли парези и прогресия на заболяването. Като подкрепящи диагнозата симптоми са взети предвид – симетричност на иззявата, присъствие на септивни отпадни и/или възбудни симптоми. При всички пациенти е проведено и ликворно изследване за установяване на белтъчно-клетъчна дисоциация в лумбалната цереброспинална течност. Използвани са електрофизиологичните критерии за демиелинизиращ и аксонален тип на полиневритна увреда (2).

При всички болни е изключено съпътстващо белодробно или невро-мускулно заболяване. Пациентите са разделени в три групи:

- 1). Група с клинични данни за тежка дихателна недостатъчност, изискваща ИБВ – 4 пациенти;
- 2). Група с клинични данни за лека респираторна дисфункция (тахидиспнея), неизискваща ИБВ – 5 болни;
- 3). Пациенти без клинични данни за ДН – 5 случая.

При всички пациенти е проведена рентгенография на бял дроб, кръвно-газов анализ, клинично наблюдение.

Електрофизиологичните (ЕНГ) изследвания на p.rhgenicus двустранно са проведени от 4 до 30 ден от началото на заболяването (при групата пациенти на ИБВ – ЕНГ изследвания са проведени преди развитието на ДН). Използвани са повърхностни отвеждащи електроди, поставяни по предна аксиларна линия (активният електрод в VII или VIII интеркостално пространство, а индиферентният – върху IX или XI ребро). Прилагана е супрамаксимална стимулация на p.rhgenicus по задния ръб на m. sternocleidomastoideus на нивото на пръстеновидния хрущял двустранно с определяне на:

- латентно време на провеждане (нормални стойности $\leq 7,7 \pm 0,8$ ms) (1)
- амплитуда на диафрагмалния сумарен моторен акционен потенциал (СМАП), измервана пик до пик (нормални стойности $\geq 0,2 - 0,5$ mV)(1).

Таблица 2. Сравняване на ЕНГ и клинични показатели при пациенти със СГБ на изкуствена вентилация, пациенти с лека респираторна дисфункция и пациенти без ДН

	Пациенти на ИБВ	Пациенти с леки дихателни нарушения	Пациенти без ДН
Брой	4	5	5
Пол (мъже:жени)	4:0	2:3	3:2
Възраст (год.)*	52,5±13,5	37±14,4	35±20,1
Латентно време (ms) *	18,4±6,9	12,7±8,0	7,2±1,2
Диафрагмален СМАП (mV) *	0,25±0,1	0,62±0,3	0,37±0,2
Тип ЕНГ увреда на p.rhgenicus	Демиелинизиращ	Демиелинизиращ	–
Симетричност на увреда на p.rhgenicus	Двустранно	Едностранно	–
Двигателен дефицит	Квадриплегия	Тежки квадрипарези	Леки парепарези
Булбарна пареза	+	–	–
Белодробна Ro-графия	Двустранно повдигнати диафрагмални куполи	Едностранно повдигнат диафрагмален купол или липса на отклонения	В норма
Кръвно-газов анализ	Хипоксемия, хиперкапния	В норма	В норма

* Представени са средните стойности на резултатите със стандартното отклонение (SD±)

РЕЗУЛТАТИ

При пациентите с клинични данни за тежка дихателна недостатъчност, изискваща ИБВ (28,5%) се регистрира двустранна периферностволова увреда на p.rhgenicus – демиелинизиращ тип (средна стойност на латентното време – 18,4 ms, средна стойност на диафрагмалния СМАП – 0,25mV). Електрофизиологичните изследвания показват данни за генерализирана полиневритна увреда – смесен тип (демиелинизиращ и аксонален). При всички пациенти от тази група са налице клинични данни за квадриплегия, булбарна пареза, изразена тахидиспнея, рентгенографски данни за двустранно повдигнати диафрагмални куполи, хипоксемия и хиперкапния. Първите признаци за респираторна дисфункция и поставяне на ИБВ е до 6 ден от началото на заболяването. Средния престой на ИБВ е 62,7 дни (табл. 1).

Таблица 1. Електрофизиологични и клинични показатели при пациенти със СГБ на изкуствена белодробна вентилация.

	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3	Пациент №4
Пол	Мъж	Мъж	Мъж	Мъж
Възраст (год)	56	58	66	30
Латентно време (ms)	30	11,6	15,3	16,8
Диафрагмален СМАП (mV)	0,2	0,3	0,3	0,2
Първа поява на ДН (ден)	5	3	5	1
Поставяне на ИБВ (ден)	6	5	6	3
Продължителност на ИБВ (дни)	60	10	50	131
Квадриплегия	+	+	+	+

При пациентите с клинични признаци за леко нарушение на дихателната функция (35,7%) (тахидиспнея, задух при усилие), неизискваща поддържаща механична вентилация, се регистрира еностранна периферностволова увреда на p.rhgenicus – демиелинизиращ тип (средна стойност на АВ – 12,7ms, средна стойност на диафрагмалния СМАП – 0,62 mV). ЕНГ изследвания установяват генерализирана полиневритна увреда – смесен тип.



Фигура 1. Електроневрографско представяне на *p.rhngenicus* при пациент със СГБ и дихателна недостатъчност, изискваща ИБВ (Латентно време – 30ms, амплитуда на диафрагмалния СМАП – 0,2mV).

Огнищния неврологичен дефицит е представен с тежко изразени квадрипарези, без данни за орофарингеална слабост и отклонения в кръвно-газовия анализ (табл. 2).

При пациентите със СГБ и отсъствие на нарушения в респираторната функция (35,7%) *p.rhngenicus* двустранно се регистрира с нормални параметри (средна стойност на АВ – 7,2ms, средна стойност на диафрагмалния СМАП – 0,37 mV). ЕНГ се установява предимно демиелинизиращ тип на полиневритна увреда. Всички болни в тази група са с леко изразен огнищен неврологичен дефицит – намалена мускулна сила предимно в долните крайници (табл. 2).

ОБСЪЖДАНЕ

Синдромът на Гилен-Баре е остро протичаща полиневропатия, при която за няколко дни или 3-4 седмици се развиват вяли квадрипарези. Често в хода на заболяването се включват орофарингеалната и лицева мускулатура и в не малък процент от случаите (около 40%) се развива остра дихателна недостатъчност (4,8) – опасно животозастрашаващо усложнение. В нейната патогенеза вземат участие три основни фактора (8): 1/. Загуба на защитните механизми на горните дихателни пътища (ГДП); 2/. Слабост на дихателната мускулатура; 3/. Вторични белодробни усложнения. Дихателната помпа е съставена от експираторни и инспираторни мускули. Най-ефективни от инспираторните мускули е диафрагмата, която при нормално вдишване променя белодробния обем с 60 до 70% (12). Другите инспираторни мускули (външните интеркостални мускули, *m. scaleni*) заедно с диафрагмата имат значение за ефективността на изкашлянето и почистването на ГДП (5,8). При синдрома на Гилен-Баре могат да се засегнат всички нерви, инервиращи дихателната мускулатура (напр. *p. rhngenicus* - диафрагмата) (15). Установени методи за измерване силата на дихателната помпа (налягане) *in vivo* съществуват единствено за диафрагмата (измерване на максималното инспираторно налягане), въпреки че подобни методи са описани и за други мускули (*m. sternocleidomastoideus*, коремните мускули) (13). Електрофизиологичното изследване на *p.rhngenicus* и на диафрагмата са други обективни методики за оценка на тяхното функциониране (10,14). Установени са положителни корелации между абнормните електроневрографски показатели, получени при изследване на *p.rhngenicus* (удължено латентно време, ниска амплитуда на диафрагмалния СМАП) и нуждата от ИБВ и нейната продължителност (6,9). Времето на провеждане по *p.rhngenicus* е почувствителен параметър отколкото променения витален капацитет за оценка тежестта на заболяването и риска за развитието на ДН (7).

Електрофизиологичното изследване на *p.rhngenicus* при пациентите от настоящото проучване е провеждано по стандартна методика с повърхностни биполарни отвеждащи електроди и прилагане на супраксимална електростимулация. Предимството на използвания ме-

тод пред магнитната стимулация на *p.rhngenicus* е постигане на прецизна стимулация на нерва и избягване на едновременна стимулация на брахиалния плексус и получаване на М-отговор от други мускули (11).

При 28,5 % от всички пациенти е използвана поддържаща изкуствена белодробна вентилация. При тези болни ЕНГ изследвания, проведени преди интубацията (до 6 ден от началото на заболяването), показват ранно двустранно участие на *p.rhngenicus* в полиневритния процес – средната стойност на латентното време на *p.rhngenicus* е значително по-голяма (АВ - 18,4 ms) в сравнение с невентилираната група пациенти без данни за ДН (35,7% от случаите) (АВ - 7,2ms). Освен това в групата пациенти на ИБВ средната стойност на амплитудата на диафрагмалния СМАП е по-ниска (СМАП - 0,25mV) в сравнение с невентилираната група без ДН (СМАП - 0,37mV). Установените разлики не са статистически значими поради все още недостатъчния брой пациенти в обособените групи. По-късно в хода на заболяването при пациентите на ИБВ се включват орофарингеална и лицева пареза, които допринасят за влошаване на респираторната функция и задълбочаване на дихателната недостатъчност. Групата пациенти на ИБВ е съставена само от мъже на средна възраст 52,5 год. По литературни данни по-голямата възраст и продължителността на ИБВ са лоши прогностични фактори за пълно възстановяване на пациентите със СГБ (6). Необходимо е по-нататъшно проследяване на изследваните ни пациенти за установяване на електрофизиологичните и клинични корелации по отношение изхода на заболяването.

При пациентите с клинични данни за ДН, не изискваща ИБВ (35,7% от случаите) е провеждано ЕНГ изследване от 4 до 30 ден от началото на заболяването. В тази група времето на провеждане по *p.rhngenicus* (табл. 2) е леко удължено едностранно и не корелира с тежестта на ДН. Пациентите са с тежък двигателен дефицит (квадрипарези), но без участие на лицева или булбарна симптоматика.

Нашите резултати подкрепят установените в литературата положителни корелации между абнормните време на провеждане и амплитуда на диафрагмалния СМАП и риска за развитие и тежестта на остра дихателна недостатъчност при пациенти със СГБ. Дали демиелинизиращия или аксонален тип на увреда на *p.rhngenicus* има по-голяма прогностична стойност за развитие на ДН при пациенти със СГБ предстои да се установи в по-нататъшни изследвания.

Въпреки, че клиничната оценка за наличие на симптоми на ДН и кръвно-газовия анализ остават златния стандарт за определяне нуждата от включване на ИБВ, чрез електрофизиологичното изследване на *p.rhngenicus* може да се прогнозира значително по-рано риска за развитието на ДН, както и да се получи допълнителна информация за функционалното състояние на диафрагмата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ишпекова Б, Миланов И, Христова Л. Нервна проводимост по гръб-

начно-мозъчните нерви. В Клинична електромиография. Унисон Арт ЕООД, 2003, 151-153.

2. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology, 41:617-618,1991.
3. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol, 27:21-24,1990.
4. Cha-Kim A. Guillain-Barre syndrome. J eMedicine 2001;2:1-21.
5. De Troyer A, Estenne M. Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. J Appl Physiol 1984;57:899-906.
6. Fletcher D, Lawn N, Wolter T et al. Long-term outcome in patients with Guillain-Barre syndrome requiring mechanical ventilation. Neurology 2000;54:2311-2315.
7. Gourie Devi M, Ganapathy GR. Phrenic nerve conduction time in Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:245-249.
8. Hahn A. The challenge of respiratory dysfunction in Guillain-Barre syndrome. Arch Neurol 2001;58:871-872.
9. Lu Z, Tang X, Huang X. Phrenic nerve conduction and diaphragmatic motor evoked potentials: evaluation of respiratory dysfunction. Chin Med J 1998;111(6):496-9.
10. Luo YM, Polkey MI, Johnson LC, et al. Diaphragm EMG measured by cervical magnetic and electrical phrenic nerve stimulation. J Appl Physiol 1998;85:2089-2099.
11. Luo YM, Polkey MI, Lyall RA, et al. Effect of brachial plexus co-activation on phrenic nerve conduction time. Thorax 1999;54:765-770.
12. Mead J, Loring SH. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. J Appl Physiol 1982;53:750-755.
13. Moxham J, Wiles CM, Newham, D, et al. Sternomastoid muscle function and

fatigue in man. Clin Sci (Colch) 1980;59:463-468.

14. Newsom-Davis J (1967). Phrenic nerve conduction in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1967;30:420-426.
15. Polkey MI, Moxham J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. Chest 2001;119:926-939.
16. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barre syndrome. Philadelphia: FA Davis, 1991.
17. Zifko U, Chen R, Remtulla H, Hahn AF, Koopman W, Bolton CF. Respiratory electrophysiological studies in Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:191-194.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Диана Атанасова

Клиника по неврология, МБАЛ "Царица Йоанна",

Ул.Бяло море 8

1504 София

Тел: 9432/ 525

e-mail: drdiana2001@yahoo.co.uk

Оригинални статии

ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС С РИТМИЧНА СТИМУЛАЦИЯ НА N.FACIALIS (M. NASALIS)

С. Новачкова, Б. Ишпекова, Д.Атанасова, М.Миланова
Катедра по неврология, Медицински факултет, София

SUMMARY

ELECTROMYOGRAPHICAL STUDY OF PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS USING REPETITIVE STIMULATION OF N.FACIALIS (M.NASALIS)

S. Novachkova, B. Ishpekova, D. Atanasova, M. Milanova

The aim of this study is to show the diagnostic significance of EMG – examination by repetitive stimulation of n. facialis and recording from m. nasalis with train of stimuli with low frequency / 1, 2, 3, 5 Hz /. Examination results from 39 patients with myasthenia gravis and 34 persons without neuromuscular transmission disorders. The comparison of I and V responses by low frequency stimulation shows more of 7% decrement by all patients except 5 / 13,5 % /. The data are compared to those by repetitive stimulation of n. ulnaris.

Key words: Myasthenia gravis, repetitive stimulation, m. nasalis, decrement.

РЕЗЮМЕ

Целта на проучването е да се посочи диагностичната стойност на прилагането на нискочестотна ритмична стимулация на n. facialis / m. nasalis / при пациенти с миастения гравис /МГ/. Представени са резултатите от изследването на 39 пациенти с различна форма на заболяването и 34 лица без данни за нарушено нервно-мускулно предаване. Оценява се декрементът на амплитудите при сравняване на I и V отговори в серии по 10 стимули с честоти 1, 2, 3, 5 хц. Декремент над 7- 10 % се приема за патологичен. Само при 5 от пациентите с този метод не е са установени отклонения от нормата. Данните се съпоставят с тези при ритмична стимулация на n. ulnaris.

Ключови думи: Миастения гравис, ритмична стимулация, m. nasalis, декремент.

Диагностицирането на миастения гравис /МГ/ се осъществява с разпознаване трасето на слабостта, нейните прояви, флукутация и вариации в деня, екзацербациите и ремисиите /10/. Разпределението на слабостта е характерно и може да засяга очни, лицеви, орофарингеални мускули, мускулите на крайниците и туловището. Най-рано и често са ангажирани очните мускули – при приблизително 50-60% от пациентите и още 30% развиват такива прояви в хода на заболяването. Следващи по честота на прояви са булбарните мускули или мускулните групи инервирани от други краниални нерви . При генерализираните форми слабостта по- често засяга проксималните мускули на раменния пояс / 7/.

Електромиографията / ЕМГ/ е основен диагностичен метод при нарушенията на нервно-мускулното предаване/ НМП/. Чрез различните прилагани методики се цели да се демонстрират абнормности в НМП и да се изключат други увреждания на моторните единици , които наподобяват или допринасят за клиничните резултати /9/. Най- използваният електродиагностичен тест при тези пациенти е ритмичната стимулация /РС/ на периферен нерв и отвеждане на моторен отговор /М/ от мускула, инервиран от него /1,3, 4, 6, 10/. РС е най-често използваният метод поради релативната простота и получаването на бързи резултати / 6/. Както е известно, технически най- удобни за изследване са дисталните мускули на ръцете, но най-подходящи, поради естеството на заболяването, са проксималните и лицевите мускули /2, 5, 8/. Необходимостта да се изследват лицевите мускули, предимно при очните и булбарни форми, доведе до търсене на технически прост, лесно осъществим метод, който да дава по малко артефакти при прилагането му. Мт. pasales са малки мускули от двете страни на носа, които не участват в много волеви и мимични движения и по-лесно се осъществява покой при тях /1, 9/.

КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Представени са резултатите от изследването на 39 пациента с диагноза МГ и 34 лица, при които по клинични и ЕМГ данни не се доказва нарушено НМП. Разпределени са болните на 3 групи според локализацията на проявите: I група с очни и /или булбарни симптоми, II група с генерализирани симптоми и III група със засегнати крайници и без клинични данни за очни и булбарни симптоми /Табл.1/. Пациентите са 15 мъже и 24 жени преми-

Таблица 1. Разпределение на пациентите с МГ според формата на заболяването

	пациенти		общ брой
	мъже	жени	
I гр.	4 (28,6%)	10 (71,4%)	14
II гр.	7 (41,2%)	10 (58,8%)	17
III гр.	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8
общ брой	15	24	39

*I гр.- пациенти с очна или булбарна форма по клинични данни
II гр.- пациенти с генерализирана форма по клинични данни
III гр.- пациенти със засегнати крайници без клинични данни за очни и /или булбарни симптоми

нали през нашия ЕМГ кабинет за диагностично уточняване. Средната възраст е 39,7 г / 16- 72 /, като до 25г са 8 болни, до 45г са 17 и над 45 са 14. Контролната група включва 34 лица, насочени към нас със съмнение за нарушено НМП, но диагнозата не е потвърдена. Групата се състои от 25 жени и 9 мъже на средна възраст 42,5г /14-72/.

Изследването се провежда на електромиограф SUIBO. Отвеждахме с повърхностен електрод от m. nasalis едностранно и стимулирахме n. facialis пред ушната мида с правоъгълен импулс с продължителност 0,2 ms и малко над праговата сила на стимула /1, 9/.

Прилагахме следната схема на изследване:

1. Изследване проводимостта по n. facialis и определяне латентното му време /ЛВ/ и амплитудата /А/ на моторния отговор /М/ при отвеждане от m. nasalis.

2. Прилагане нискочестотна стимулация /НЧС / на n. facialis – 1, 2, 3, 5 Hz в серии по 10 стимула.

Отчитахме следните показатели при пациентите и контролната група:

1. ЛВ и А на М- отговора

2. Промяна на съотношението на I към V отговор в сериите. В някои случаи по наша преценка сме сравнявали с IV или VI отговор /4, 9/.

При повечето от изследваните лица е прилагана и РС на n. ulnaris по схема, но техните резултати бяха обект на друго съобщение /2/.

Таблица 3. Депресия на IV- VI отговори (в %) при групата пациенти и контролната група при различни честоти на стимулация.

честоти групи изследвани	1 хц	2 хц	3 хц	5 хц
общо при пациентите	4,6 (0-8,0)	9,7 (5,0- 17,1)	14,7 (7, 2- 22,3)	15,4 (7, 5- 26, 8)
I гр.	3, 5	10, 9	15,5	16, 5
II гр.	5, 4	10, 2	19,1	19, 6
III гр.	4, 8	8, 0	9,6	10, 1
контролна гр.	1, 2 (0 – 4, 2)	1, 4 (0 – 3, 8)	1, 5 (0- 4, 0)	1,8 (0 – 3, 8)

РЕЗУЛТАТИ

Проводимостта по двигателните влакна на n. facialis и амплитудата на М- отговора са в нормални граници и не се отличават при пациентите и контролната група /табл.2 /.

Декрементът на М-отговорите е представен с промените в съотношението на I /V (IV, VI) отговори при двете изследвани групи / табл. 3/. Както се вижда от таблицата, има съществена разлика между пациентите с нарушено НМП и контролната група. Пациентите,

Таблица 2. Резултати от латентното време и амплитудата на моторните отговори на n. facialis (m. nasalis) при пациентите с мг и при контролната група

	ЛВ мск	М мВ
пациенти с МГ	2,8 (1, 8-4, 1)	3,0 (1, 8- 5, 1)
контролна група	3,2 (2, 1- 3, 8)	2,2 (1, 1- 3, 4)

както се каза, са разделени на 3 подгрупи според клиничната изява на заболяването. При честота на РС 1 Hz декрементът е маркиран, макар че е под 7%. Той значително се отличава от контролната група. При честота 2 хц при всички подгрупи болни с МГ, депресията на отговорите се задълбочава и това е най- изявено при тези с булбарна или очна форма на заболяването. При честота 3 Hz при повечето пациенти също е налице задълбочаване на депресията на V отговор. Тази тенденция се запазва и при честота на РС 5 Hz. Прави впечатление, че и при пациентите без анамнестични и клинични данни за булбарни и очни прояви / III група / описаните промени при РС са също много ясно изразени. Само при 1 пациент при честота 1Hz няма никаква промяна на посочените отговори докато в контролната група при над 50% от изследваните и при всички честоти на РС, не само, че не се установява декремент, но в някои случаи е налице леко нарастване на отговорите, в резултат на което са и почти символчните средни стойности на декремента при тях. Данни за нарушено НМП сме установили при всички пациенти от I група- булбарната форма. При 3 пациенти от II група – генерализирана МГ, не сме намерили категорични промени в отговорите. Те са липсвали и при 2 пациента от III група. Или общо при 5 от болните с МГ / 13,5% /местът за РС на n. facialis/ m. nasalis / е бил негативен.

На почти всички лица в двете групи – с МГ и контролната група е провеждано и изследване на n. ulnaris с РС по схема с ниска и висока честота. При 50% от пациентите с булбарна форма на МГ не сме установили съществени отклонения от нормата при изследване на n. ulnaris. При всички с генерализирана форма и булбарни прояви има отклонения от нормата при РС на двата нерва, но те са по-ясно изразени за n. facialis. При двамата

Таблица 4. Пациенти с данни за нарушено нервно мускулно предаване при изследването на n. facialis (m.nasalis)

форма	с ЕМГ данни за нарушено НМП		без ЕМГ данни за нарушено НМП		общ брой пациенти
	брой	%	брой	%	
I гр.	14	100	0	0	14
II гр.	14	82,3	3	17,6	17
III гр.	6	75,0	2	25,0	8
общ брой	34	86,5	5	13,5	39

та пациента от III група без клинични и анамнестични данни за очни и булбарни симптоми и с негативна картина от n. facialis установихме промени при изследването на n. ulnaris.

ОБСЪЖДАНЕ

МГ е автоимунно заболяване, засягащо постсинаптичния рецептор. Намален е броят на функциониращите ацетилхолинови рецептори /8/. При нормални условия всеки преминаващ по моторния аксон импулс се предава през синапса и чрез ацетилхолиновите молекули води до предизвикване на мускулен акционен потенциал. Отговорът е резултат от сумата на акционните потенциали генерирани от мускулните влакна, активирани при нервната стимулация /2, 6/. Резултатът е абнормен, ако прогресивно по-малко мускулни влакна отговарят на нервния стимул и това предизвиква декремент на прасето на моторния отговор при РС /9/.

РС е най-разпространеното диагностично изследване при съмнение за нарушено НМП, но според различните автори чувствителността на теста е 32- 89 % според формата на заболяването, прилагания метод и изследваните мускули /7/. Абнормен декремент в мускулите на ръката при генерализирана форма на МГ според различни автори се получава при 70-77 % от пациентите, а при очна МГ само в 42-50% /1,3,5, 6/. Тестуването на лицевите мускули повишава положителните резултати от изследването.

Резултатите от нашето проучване показват, че прилагането на нискочестотна РС при изследването на n. facialis с отвеждане от m.nasalis дава бърза и твърде точна информация за състоянието на нервно-мускулното предаване при повечето пациенти с различна форма на МГ. Дори при много случаи, при които няма изразен булбарен дефицит, показват тенденция за отклонения

от нормата. Депресията при честота 1 Hz не е голяма, но тенденцията за намаляване на амплитудата е ясно очертана и при болшинството от пациентите се задълбочава при 2, 3,5 Hz. Между резултатите при 3 и 5 Hz разликите са незначителни. Много съществена е разликата с контролната група, където декрементът е значимо по-малък или липсва.

Според много автори декрементът е показателен при стойности над 10%, но нашият опит показва, че и при намаляване на амплитудите със 7 % по-често има нарушено НМП. Съгласни сме с авторите, които приемат, че и декремент под 7 %, напр. 5% може да се оцени като патологичен когато резултатите са повторяеми, задълбочават се при по-високите честоти и няма технически артефакти /9/. Само в единични случаи с този метод ние не намираме доказателства за дефект в НМП при МГ /13,5%/, но смятаме, че този % е твърде малък поради подбора на болните и сравнително малката група пациенти. Нискочестотната стимулация прави метода значително по-неинвазивен от изследването на n. ulnaris /2/. Особено съществено е прецизното техническо изпълнение, за да се избегнат фалшиво положителните резултати.

ЛИТЕРАТУРА

- Ишпекова Б., Ив. Миланов, А. Христова : Клинична електромиография. София, Унисон Арт Еоод, 2003, 329- 378.
- Новачкова С., Б.Ишпекова :Електромиографско изследване на пациенти с миастения гравис с ритмична стимулация на n. ulnaris. Българска неврология, т.2, бр. 3, 1992, 94- 97.
- Beekman R., Kuks J., Oosterhuis H. J. : Myasthenia gravis: diagnosis and follow up of 100consecutive patients. J.Neurol. 244, 2, 1997, 112- 118.
- Lange D. J.:Electrophysiologic Testing of neuromuskular Transmission, Neurology, 48, suppl. 5, 1997, 18-22.
- Kimura J. : Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle, Oxford University Press, Edition 3, 2001,258- 260.
- Oh S. J. : The repetitive nerve stimulation test. Methods in clin. Neurophysiologie, 3, 1, 1992, 1- 15.
- Oosterhuis H. J. G. H. : Clinical Aspects . In: Myasthenia gravis ,eds. M. H. DeBaets, H.J. G. H. Oosterhuis,Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo, CRC Press, 1993, 13- 43.
- Rivner M. H., T. R. Swift: Electrical testing of disorders of neuromuscular transmission. In : Clinical Electromyography , eds.W. F. Brown, C. F. Bolton, Boston, London, Oxford , Butterworth- Heinemann, 1993, 629- 651.
- Sanders D. B. :Clinical neurophysiology of disorders of the neuromuscular junction. J. clin.Neurophysiology, 10, 2, 1993, 167- 180.
- Younger D. S. , B. B. Worrall, A. S. Penn : Myasthenia gravis: Historical perspective and overview. Neurology, 48, suppl.5, 1997, 1- 7.

Адрес за кореспонденция:

София 1504, ул. "Бяло море" N 8

МБАЛ " Царица Йоанна", Неврологична клиника
тел. 9432 525; 9423 395

Доц. С. Новачкова

Оригинални статии

АВОНЕКС ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА 45 БОЛНИ С ПРИСТЪПНО РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА.

М. Класурски, М. Даскалов, П. Стаменова

SUMMARY

AVONEX IN THE TREATMENT OF 45 PATIENTS WITH RELAPSING REMITTENT MULTIPLE SCLEROSIS.

M. Klissurski, M. Daskalov., P. Stamenova

Avonex is one of the most effective and widely used disease modifying drugs (DMD) approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS).

The aim of the present article is to study the clinical efficacy and profile of clinical safety in patients with RR-MS who were treated with Avonex for up to 30 months. 45 patients, 15 males and 30 females, with mean age of 36,2 years received 30 mcg Avonex, I.M. once-weekly, from year 2000 to 2003. The patients were examined on regular basis every 3 months and had at least one MRI and EP examination at the beginning of the study. About 40% of them had also CSF examination, as well.

The clinical symptoms, duration and severity of the disease were studied. Mean relapse rate within previous 2 years was 2,36 +0,9 and 1,08 during the treatment. The year exacerbation coefficient from 1,08 +0,3 before was 0,73 +0,4 ($p < 0,05$) after Avonex therapy. The changes in the EDSS from 2,2 became 2,5 ($p > 0,05$) and percent of relapse-free patients was 68,8%. Adverse events were mild and temporary, and standard laboratory values were not clinically changed.

Despite a relatively short duration of observation and small number of patients, our data are similar to those found in the literature. Avonex is a disease modifying drug with an excellent tolerability, able to reduce the number of relapses in the majority of our MS patients with no significant changes in the disability for the study period.

Key Words: multiple sclerosis, disease modifying treatment, Avonex.

РЕЗЮМЕ

Авонекс е един от най-ефективните и широко прилагани болест-модифициращи медикаменти, одобрени за лечението на болни с пристъпно ремитентна множествена склероза (ПРМС).

Целта на настоящото проучване е да проследим каква е клиничната ефективност и профил на клинична поносимост при 45 болни с ПРМС провеждали лечение с препарата до 30 месеца. 45 болни, 15 мъже и 30 жени, на средна възраст 36,2 г, са лекувани с Авонекс 30 мкг, веднъж седмично мускулно, от 2000 до 2003 г. Пациентите са изследвани клинично на всеки 3 месеца и имат задължително поне едно ЯМР и ЕП. При около 40% е проведено и ликворно изследване. Проучена е клиничната симптоматика, давност и тежест на болестта. Средният брой пристъпи 2 години преди началото на заболяването е бил 2,36+0,9, а по време на лечението 1,08. Наблюдавана е промяна в коефициента на годишна екзацербация от 1,08 +0,3 преди лечението на 0,73 +0,4 ($p < 0,05$) след лечение с Авонекс. Промяната в степента на инвалидност по скалата на Куртцке от 2,2 е станала 2,5 ($p > 0,05$), а процентът на свободни от пристъпи болни е бил 68,8%. Страничните прояви са били незначителни и преходни, а лабораторни показатели не са били практически променени.

Въпреки относително краткото време на проследяване и неголемия брой болни, нашите данни са сходни с описаните в литературата. Авонекс е болест-модифициращ медикамент с отлична поносимост, редуциращ броя на пристъпите при болшинството от нашите болни с ПРМС, при когото липсва значима промяна в степента на инвалидизация за проучения период.

ВЪВЕДЕНИЕ

Нагрупването на собствен опит при лечение на болните с множествена склероза (МС) с новите имуномодулиращи медикаменти е от особено значение за клиницистите. Дългогодишният хроничен ход на заболяването изисква оптимална стратегия, тактика и индивидуален терапевтичен подход. Във връзка с данните за предимно субклинично протичане на болестния процес, съвременната тенденция е да се прилага "по-агресивно" лечение, особено в ранните години на болестта, които представляват критичен период в болестната патогенеза (7, 11, 12).

Авонекс е един от ефективните и отлично поносими болест-модифициращи медикаменти, одобрени за лечение на болни с пристъпно ремитентна множествена склероза (ПРМС) (2, 3, 14, 18). От въвеждане на препарата в клиничната практика през 1996 г. досега се натрупа много данни за неговата роля и ефективност. Накратко приложението му е свързано със забавяне на прогресията на неврологичния дефицит и развитието на мозъчна атрофия, намаление на честотата на екзацербации и на болестната активност (8, 9, 15, 16, 17). Комплексните механизми на неговото действие не са напълно уточнени. Смята се, че този интерферонов препарат модифицира имуната система. Намалява се пропускливостта на КМБ и се променя ролята на адхезионните молекули, взаимодействащи с имунокомпетентните клетки, които навлизат от периферията в ЦНС; подтиска се ролята на про-инфламаторните цитокини и се активират анти-инфламаторни цитокини, участващи в комплексната патогенеза на МС (4, 7, 8, 11).

Цел на настоящото проспективно проучване е да се проследи каква е клиничната ефективност и профил на клинична поносимост при 45 болни с ПРМС, лекувани за период от 6 до 30 месеца.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Критериите за включване на пациентите в това проучване са следните: да имат клинично сигурна ПРМС, според критериите на Poser 1983 (13) или McDonald, 2001 (10), да са имали документирани най-малко два клинични пристъпа през последните 2 години, да бъдат на възраст между 18 и 50 г, заболяването да датира от 1 до 10 години, да не са провеждали друго имуномодулиращо лечение до момента и тяхната степен на инвалидност да бъде между 1 и 4 по скалата на Куртцке (1). Клиничен пристъп е дефиниран като поява на нова или влочаване на старата симптоматика за повече от 2 дена, без съпътстващи други причини, при стабилизирани над 30 дни болни.

Изследвани са 45 болни с ПРМС, една трета от които мъже (15 болни) и 30 жени (67%), на средна възраст

36,2 г, и със средна продължителност на заболяването 6,2 +4,7 г. Лечението с 30 мкг Авонекс (6 MIU) при нашите болни е прилагано стандартно веднъж седмично мускулно между 2000 и 2003 г.

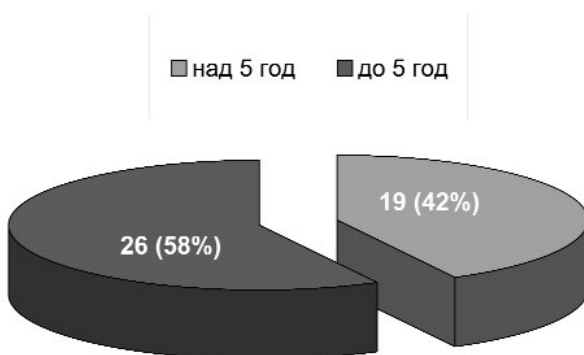
Пациентите са изследвани предимно клинично (определена е клиничната симптоматика на екзацербациите) и чрез общоприетата скала на Куртцке (EDSS), за да се направи оценка на дефицита. Всички болни са имали ЯМР и ЕП, а при 18 болни (40%) е осъществено и ликворно изследване. Стандартните лабораторни показатели, които са проучвани на всеки 6 месеца включват еритроцити, хемоглобин, левкоцити, диференциално броене на левкоцити, тромбоцити, РУЕ, от чернодробните показатели - АСАТ и АЛАТ. Проучена е продължителността на болестта, а за оценка на ефекта от лечението са сравнени средният брой пристъпи 2 години преди началото на заболяването и по време на лечението, от 6 до 30-я месец, промяната в степенята на инвалидност по скалата на Куртцке, процента на свободни от пристъпи болни, страничните прояви и стандартните лабораторни показатели.

РЕЗУЛТАТИ

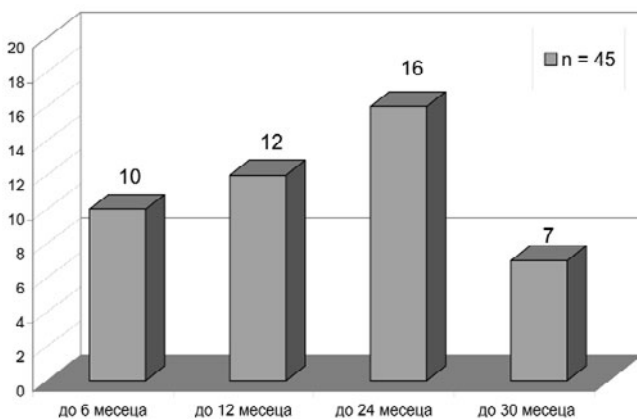
Продължителността на заболяването при 26 болни е била до 5 години (57,7%), а над 5 години при 19 болни (42,2%) (Фиг. 1).

Продължителността на лечението е представена както следва: най-много от изследваните болни - 16 (36%) - са провеждали лечение в продължение на 24 месеца, при 10 болни лечението е продължило 6 месеца, при 12 е било 1 година, а само при 7 до 30 месеца (Фиг. 2).

Оценката по EDSS при изследваните болни е между 1



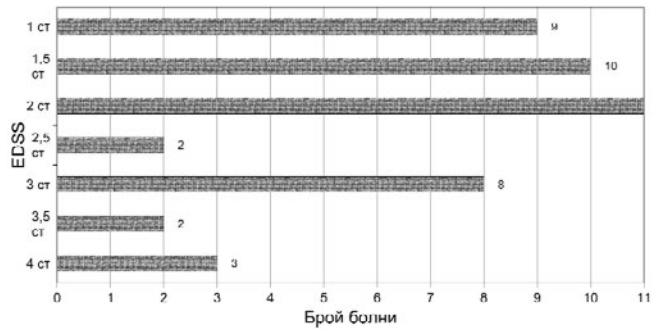
Фиг.1 Давност на заболяването.



Фиг.2 Продължителност на лечението.

и 4. Общата средна степен на инвалидност за целия контингент при началото на лечението е EDSS 2,2 +1,06. 9 болни (20%) са били с EDSS 1; 10 болни (22,2%) като 1,5; 11 пациента (24,4%) – 2; двамата са били с оценка 2,5- 4%; 8 болни са имали оценка 3- 17,7%; двамата (4,4%) - 3,5; и трима (6,6%) като 4 (Фиг. 3).

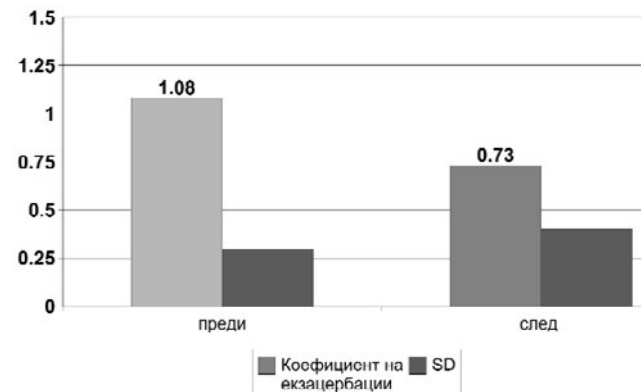
Средният брой на пристъпи 2 години преди началото на лечението при нашите болни е 2,36 +0,99 (между 1 и



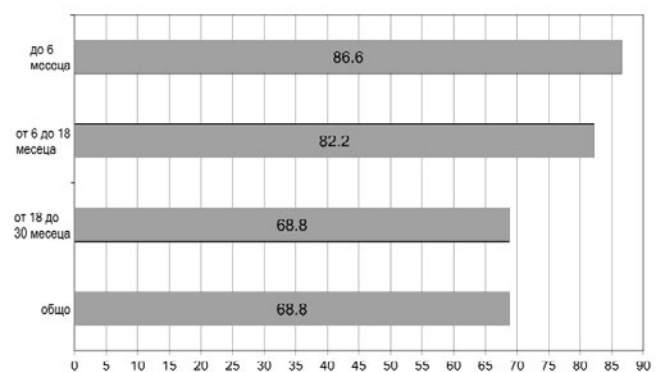
Фиг.3 Оценка на болните по EDSS.

5). Нови пристъпи са докладвани при 12 болни (26,7%), като за 8 от тях при лечение между 18 до 30-я месец (17,7%). При един болен е имало 2 нови сравнително леки пристъпа, а при останалите 11 болни по 1 пристъп. До 6-я месец с пристъпи са имали 1 от 10 (10%), от 6-я до 18-я месец 3 от 18 пациента (16,6%) и от 18 до 30-я месец – 8 от 26 (30,7%).

Наблюдавана е промяна в коефициента на годишна екзацербация от 1,08 +0,3 преди лечението на 0,73 +0,4



Фиг.4 Промяна в коефициента на екзацербация след лечение с Авонекс.



Фиг.5 Процент на свободни от пристъпи болни.

след след провежданото лечение с Авонекс, което е статистически значимо ($p < 0,05$) (Фиг. 4). Това представлява снижение с 32,4% в регистрираната пристъпна честота.

Промяната в степента на инвалидност по скалата на Куртцке, обобщена за всички болни, е от 2,2 +1,06 на 2,5 +1,08 (несигнификантен резултат, $p > 0,05$) (Фиг. 4).

При болните със заболяване до 5 години, свободни от пристъпи са били 38/45 (84,4%) от изследваните, а при тези над 5 години – 26/45 (57,7%).

Процентът на свободни от пристъпи болни до 30-я месец на лечение, общо за целия контингент е 68,8% (31/45 болни), с вариация от 86,6% (39 болни) до 6-я месец, 82,2% (37) до 18-я месец, до 68,8% (31 болни) между 18 и 30 месец (Фиг. 5).

Само един болен (1/45, 2,2%) реши да преустанови лечението поради нарастване на инвалидността и нови пристъпи след 23-я месец.

Страничните прояви са били незначими и преходни, в рамките на първите три месеца, общо при 84% от болните. Грипозодобни симптоми в първото денонощие след инжектирането е имало при 32 болни (71,1%), втрисане с температура - 29 (64,4%), мигалгия 5 (11,1%), отпадналост 7 (15,5%), главоболие 3 (6,6%), кожни промени и изразена реакция на мястото на инжектирането 1 (2,2%). Нямаме сведения за депресия или ментрални нарушения, свързани с лечението с Авонекс. Чувство за преходно повишение на спастицитетата е отбелязано при двама болни с дефицит от 3,5 и 4 по EDSS. Перманентни грипозодобни прояви е имало само при 1 (2,2%) болен, а трима (6,6%) никога не съобщаваха за нежелани странични реакции. Подобни леки нежелани ефекти след третия месец на приложение на препарата са наблюдавани при 14 (31,1%), а след 6-я месец при 4 от пациентите (8,8%). При един болен (извън тези 45) е възникнал глутелен абсцес, поради неправилно инжектиране на медикамента и лош контрол на техниката на инжектиране и на локалното състояние.

При 38 от болните (84,4%) многократно са проследени лабораторните параметри. Няма статистически значима промяна в показателите на пълната кръвна картина, диф. броене, тромبوцитния брой и чернодробните ензими при изследваните между 6 и 30-я месец от терапията. Несъществени промени в лабораторните показатели имаше при 5 пациенти, 2 жени от които с данни за желязодефицитна анемия (диагностицирана преди началото на лечението с Авонекс) и без влошаване от провежданото имуномодулиращо лечение.

ДИСКУСИЯ

Нашето проучване е отворено, проспективно и краткосрочно. Проведено е при ограничен контингент болни, без корелация с контролна група или в съпоставка с резултатите от ЯМР, или с други биологични параметри за тежест и ефективност (12). Получените резултати относно коефициента на годишна екзацербация, общата степен на инвалидност и свободните от пристъпи болни са до известна степен хетерогенни, защото отразяват данните при различни подгрупи болни, лекувани от 6 до 30 месеца. Повечето от нашите болни са жени с продължителност на болестта над 5 години, при относително ниска степен на инвалидизация и пристъпна годишна честота. Оттук може да се каже, че формата на тяхното заболяване не е най-тежка и злокачествено протичаща, което има значение при избора на имуномодулиращ препарат (4, 11).

Пациентите с относително кратка давност на заболяването и малка степен на инвалидизация имат по-благоприятен терапевтичен ефект от препарата, което вероятно е и във връзка с изходно по-ниския екзацербационен коефициент и с по-малкото «натоварване с Т2-лезии», наблюдавано на ЯМР томография (което не е описано по-горе). Намалението на пристъпната честота от 32,4% при нашите болни е сходно с описаното от други автори (2, 8, 9).

При анализа на честотата на свободни от пристъпи болни значение има не само провежданото лечение, но и много други фактори като давност на болестта, размер на възпалението в пространството на ЦНС, и предишната тежест на клиничната картина. Регистрираната пристъпна честота в малка степен е функция на колаборацията с болните и от тяхната представа за дефинирането на пристъп. Някои пристъпи може да не се съобщават от пациентите, поради опасения от преустановяване на лечението, във връзка с регулаторно-административни разпоредби на НЗОК. Независимо от това почти три-четвърти от нашите болни са били без пристъпи по време на лечението.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки относително краткото време на проследяване (между 6 и 30 месеца) и неголемия брой болни, нашите данни показват сходство с описаните в литературата (2, 3, 6, 8, 19). Авонекс е медикамент с отлична поносимост и незначими и преходни странични ефекти, намалява честотата на годишна екзацербация с 32,4%, редуцира броя на пристъпите при 58-84% от нашите болни с лека до умерено тежка ПРМС. Терапията не е преустановявана поради промяна в лабораторните показатели. 98% от болните са продължили да използват Авонекс, при липса на значима промяна в степента на инвалидизация за проучвания период. Каква ще бъде ролята на медикамента в дългосрочен план, при болни с по-злокачествен ход и при вторичната прогресия на болестта е въпрос на бъдещи проучвания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национален консенсус за лечение на МС. Пампорово, 2000.
2. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002; 51:481-490.
3. Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002;59:1507-1517
4. Corboy JR, Goodin DS, Frohman EM. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5:35-54.
5. Ebers GC, Rice G, Lesaux J, et al: Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352:1498, 1998.
6. Evidence of interferon B-1a dose response in relapsing-remitting MS. Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS). *Neurology* 53:679, 1999.
7. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58:169-178.
8. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294
9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
11. Neuhaus O, Archelos JJ, Hartung HP. Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:131-138.
12. Noseworthy JH, Gold R, Hartung HP. Treatment of multiple sclerosis: recent trials and future perspectives. *Curr Opin Neurol* 1999; 12:279-293.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983, 13: 227-231.
14. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-1504.
15. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS Study Group. *Lancet* 352:1498,

1998.

16. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1997; 49:358-363.

17. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43:79-87.

18. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. *Neurology* 1999; 11:679-686.

19. Steven L Galetta, C. Marowitz, AG Lee. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis. A systematic review. *Archives of Internal*

Medicine. 2002; 162: 2161-2169.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Марко Клисурски, гл. ас. дм

Клиника по неврология, МБАЛ „Царица Йоанна“,

ул. „Бяло море“ 8, 1527 София

тел. (02) 9432 160; 516

E-mail: mklissurski@yahoo.com

Продължително следдипломно обучение КАРДИОЕМБОЛИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНФАРКТ*

Е. Тутянова

Клиника по неврология, Военномедицинска академия - София

**Обзорът е съставен въз основа на материали на Световната федерация по неврология по програмите за продължително следдипломно обучение (7) (с разрешение на Световната федерация по неврология)*

SUMMARY

CARDIOEMBOLIC CEREBRAL INFARCTION*

E. Tityanova

** The article is based on the WFN CME Program with a permission*

The review summarizes the world experience for investigation of the risk factors for cerebrovascular disturbances in patients with cardiac disorders. The frequency of the vascular brain complications due to particular cardiac diseases and the main strategy of their prophylaxis and treatment are presented. The diagnostic abilities of echocardiography for the early detection of the cardiac sources of emboli are also discussed.

Key words: cardiac diseases, embolism, stroke.

РЕЗЮМЕ

Обзорът обобщава световния опит в проучването на рисковите фактори за възникване на мозъчносъдови усложнения при болни със сърдечни заболявания. Представена е честотата на съдовите поражения на главния мозък при отделните сърдечни заболявания и основните стратегии за тяхната профилактика и лечение. Дискутират се възможностите на ехокардиографията за ранното откриване на източниците на емболи от кардиогенен произход.

Ключови думи: емболизъм, мозъчен инсулт, сърдечни заболявания.

Кардиоемболизъмът е причина за мозъчен инфаркт при

20% до 57% от случаите със сърдечни заболявания. Таблица 1 обобщава най-честите сърдечни заболявания, при които се наблюдава висок и среден риск от възникване на емболичен мозъчносъдов инцидент.

Системният сърдечен емболизъм може да се докаже с невроизобразяващи методи, които обективират предимно корови инфаркти в няколко съдови басейна. Повечето кардиоемболични инфаркти възникват в кората на мозъчните хемисфери и често предизвикват изолирани клинични симптоми от разклоненията на мозъчните артерии. Подкорови инфаркти се наблюдават в около 20% от случаите. Приблизително 20% от кардиоемболичните инфаркти се трансформират в хеморагични (предимно подкорови) инфаркти, които са по-обширни от тези, възникващи при интра-артериалния емболизъм. Макар и честа обаче, хеморагичната трансформация не е характерен белег за кардиоемболичния мозъчен инфаркт (7).

Предсърдното мъждане е независим рисков фактор за мозъчен инфаркт (22). Характеризира се с недостатъчност на предсърдната контракция, което предизвиква стаза на кръвния ток и формиране на тромб в предсърдната кухина. Асоциира се с мозъчен инфаркт в 65% от случаите. Рискът от него се увеличава при съчетание на тромб в лявото предсърдие с митрална стеноза и/или артериална хипертония, захарен диабет, напреднала възраст и левокамерна недостатъчност. Приложението на warfarin намалява значително риска от рецидив при 68% от болните с предсърдно мъждане (9). Използването на aspirin е по-слабо ефективно и снижава риска едва с 20%. Предполага се, че хеморагичните ус-

Таблица 1. Кардиоемболизъм и риск от мозъчен инсулт (по Adams et al., 1993 (1))

Сърдечни заболявания с висок риск за кардиоемболизъм	Сърдечни заболявания със среден риск за кардиоемболизъм
Механично клапно протезиране	Пролапс на митралната клапа
Митрална стеноза с предсърдно мъждане	Калцификат на митралния пръстен
Предсърдно мъждане	Митрална стеноза без предсърдно мъждане
Тромб в лявото предсърдие	Турбуленция в лявото предсърдие
Sick sinus синдром	Аневризма на предсърдната презграда
Пресен сърдечен инфаркт (пог 4 седмици)	Персистиращ отвор на междукамерната презграда (foramen ovale)
Тромб в лявата камера	Предсърдно трептене
Дилатираща кардиомиопатия	Изолирано предсърдно мъждане
АкINETичен сегмент на лявата камера	Биологично клапно протезиране
Предсърден миксом	Небактериален тромботичен ендокардит
Инфекциозен миокардит	Сърдечна недостатъчност
	Хипокинеза на лявата камера
	Подостър сърдечен инфаркт (>4 и < 6 седмици)

ложнения от прилагането на warfarin са по-високи при възрастни хипертоници.

Острият миокарден инфаркт е причина за мозъчен инфаркт в 2% до 3% от случаите. Той възниква в първите 2 седмици от сърдечното заболяване и е по-чест при болни с преден сърдечен инфаркт - с ехокардиография се открива пристенен тромб в 40% от случаите (21). Обширните мозъчни инфаркти са относително редки, но могат да възникнат при кардиогенен шок с артериална хипотония. Използването на тромболитици намалява значително риска от мозъчен инфаркт (пог 1%). Непосредствено след възникването на остър сърдечен инфаркт се създават условия за формиране на тромботични формации, повечето от които се появяват от 1 до 7 дни след инцидента. Пристенният тромб се доказва с ехокардиография при 40% от болните със сърдечен инфаркт. Приемът на Aspirin в острия стадий на кардиогенния инфаркт намалява риска от мозъчен инсулт с 50%, а ранното прилагане (в първите 6 часа) на антикоагулант (хепарин и/или warfarin) намалява риска с 55-60%. Пристенният тромб обаче може да персистира на фона на лечението, което прави провеждането на антикоагулантна профилактика дискутабилно.

Лекият миокарден инфаркт без образуване на аневризма или пристенен тромб в лявата камера и/или сърдечна дисфункция не предизвиква мозъчносъдови усложнения. При тези болни рискът от мозъчен инфаркт или ТИА е много нисък (<1%) през първата година на заболяването, като 1/3 от всички мозъчни инциденти възникват през първия месец и предимно през първите 5 дни след сърдечния инфаркт (15, 20). В случаите без антикоагулантна профилактика през първата година след сърдечния инфаркт с ехокардиография се открива пристенен тромб в лявата камера при 13% от болните. При тях се препоръчва лечение с хепарин, а в случаите с "мобилен" или "висящ на краче" тромб на фона на хепаринова терапия се преминава към тромбектомия.

Сърдечната недостатъчност според Фрамингамското проучване е втори по честота рисков фактор за възникване на мозъчен инфаркт след предсърдното мъждене (11). Годишната честота на мозъчните инфаркти варира от 1.3% до 3.5% според различните изследвания (17). Рискът от инсулт не е свързан с тежестта на сърдечната недостатъчност, но се увеличава при намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера. Показано е, че дилатираната лява камера, намаленият ѝ контрактилитет и стазата на кръвния ток предразполагат към образуване на пристенен тромб в лявата камера подобно на дилатираното ляво предсърдие при предсърдно мъждене. Инсултите са предимно кардиоембологенни, но при тежка сърдечна недостатъчност те могат да бъдат и хемодинамични (8, 12).

Няколко проучвания показват, че рискът от инсулт при болни със сърдечна недостатъчност зависи от фракцията на изтласкване (ФИ) на лява камера (ЛК) - при стойности от 19% до 35% релативният риск от мозъчен инфаркт е 1.15, той нараства до 1.86 при снижаване на ФИ на ЛК под 28% (12) и е по-висок при жените със сърдечна недостатъчност, при които снижението на ФИ на ЛК под 10% се асоциира с 4.2 релативен риск от инсулт (8). Рискът от инсулт нараства при болни със съчетание на сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене и намалена ФИ на ЛК. Не е известна оптимална стратегия за профилактика на мозъчните усложнения при болни със сърдечна недостатъчност. Ретроспективни проучвания показват, че прилагането на warfarin в някои случаи може да е по-ефективно от използва-

нето на aspirin и други орални антикоагуланти, но резултатите са несигурни и са обект на нови изследвания.

Спонтанното ехоконтрастиране на лявото предсърдие ("smoke") е честа находка при трансезофагеална ехокардиография у болни с мозъчен инсулт и се приема за независим предиктор за кардиоемболичен риск. Тази ехографска находка отразява стазата на кръвния ток и склонността към хиперкоагулация (хиперфибриногенемия) при болни с предсърдно мъждене и/или тромб в лявото предсърдие (5). Лечението с антиагреганти и антикоагуланти не променя ехоконтрастирането и има несигурен клиничен ефект.

Аневризмите на предсърдната преграда се разполагат най-често в областта на fossa ovalis. Те изпъкват в лявото предсърдие по време на ранната камерна систола и внезапно проминират в дясното предсърдие по време на късната камерна систола и диастола. Източник на емболи са често образуващите се тромботични формации върху аневризмата. В около 50% аневризмите се съчетават с интракардиален шънт (септален дефект или foramen ovale), което обуславя появата на парадоксален емболизъм. Съчетанието на двете заболявания се асоциира с повишен риск от мозъчен инфаркт (14). Анамнеза за предхождащ мозъчен инцидент се открива в около 20% до 50% от болните към момента на откриването на аневризмата (4). Те са по-чести при млади пациенти. Рецидивиращи мозъчносъдови атаки се съобщават при 25% от случаите със септални аневризми (19), но резултатите не са потвърдени от други изследвания. Препоръчва се дългосрочно лечение с антиагреганти и антикоагуланти или оперативна реконструкция на дефекта, но дългосрочни наблюдения в тази насока липсват.

През последните две десетилетия се промени съществено концепцията за **инфекциозните ендокардити** - тези, асоцииращи се с ревматичните клапни пороци, намаляха в полза на бактериалните ятрогенни ендокардити, свързани с медикаментозна интоксикация, клапно протезиране и ендоваскуларни интервенции. Процентът на стафилококовите ендокардити нарастна и повиши риска от септични мозъчни емболи, ендартериити и интрацеребрални кръвоизливи (16). Мозъчни инфаркти се установяват в 15%-30% от болните, при които не е проведено адекватно антибактериално лечение, а рецидивиращите инсулти предсказват лоша прогноза. Рискът от мозъчни усложнения нараства при ангажиране на митралната клапа и появата на инфекциозни вегетации с размери над 10 mm. Мозъчни абсцеси и локални церебрални се установяват в 20% от болните с инфекциозни ендокардити. Интрацеребрални кръвоизливи възникват при хеморагична трансформация, септичен артериит или руптура на микотична аневризма. При болни с инфекциозни ендокардити употребата на антикоагуланти е противопоказана поради повишената склонност към хеморагични компликации. Адекватното лечение на инфекцията е най-ефективния подход за профилактика на мозъчните усложнения. Препоръчва се ранна оперативна ревизия на сърдечните клапи в случаите с остра сърдечна недостатъчност или неконтролиран сепсис. Използването на aspirin може да намали размера на вегетациите, но резултатите са несигурни. Рискът от рецидивиращ мозъчен емболизъм е нисък при преживелите инфекциозен ендокардит.

Честотата на **небактериалния тромботичен ендокардит** (НТЕ) варира от 0.7% до 2% и най-често се асоциира с карцином (аденокарцином, лимфопрлиферативни и малигнени кръвни заболявания). Наблюдава се и

при болни със системни заболявания (системен лупус, системен васкулит и костни трансплантанти). Често НТЕ предшества диагнозата на основното заболяване. Отлагането на тромби върху сърдечните клапи е комплексен и недобре изяснен процес, свързан вероятно със склонност към хиперкоагулация и микроскопични увреди на клапния ендотел. Често мозъчният инсулт е първи клиничен белег за НТЕ (18) и се открива при 30% от аутопсияните с това заболяване. Със същата честота се откриват инфекции на бъбреците и галака, които обикновено са клинично не проявени. При 20% от болните с НТЕ се установява системна интраваскуларна коагулопатия. Клиничната диагноза е трудна поради липса на патологични сърдечни шумове и малкия размер на вегетациите, които често остават недоказани с ехокардиография. Препоръчва се антикоагулантна профилактика в клинични условия и използването на aspirin при болни в амбулаторни условия, макар че липсват убедителни данни за клинична ефективност на прилаганото лечение.

Мозъчни инфаркти могат да възникнат от парадоксални емболи при деца с вроден **интракардиален (дясноляв) шънт** и млади лица с **предсърден септален дефект (foramen ovale)**. В тези случаи тромботичните образувания в периферната венозна система попадат в системното кръвообращение чрез белодробната капиллярна мрежа. Интракардиалният шънт се доказва лесно с ехокардиография и интравенозното инжектиране на ехо-контрастна материя по време на пробата на Валсалва (13). С транскраниална доплерова сонография се установяват микроемболични сигнали в басейна на базалните (преимно средните) мозъчни артерии.

Изолираният (не усложнен) **предсърден дефект (foramen ovale)** е втори по честота вроден сърдечен порок. В покой кръвният ток от лявото предсърдие преминава в дясното предсърдие през септалния отвор. По време на кашлица или пробата на Валсалва, налягането в дясното предсърдие може да стане по-голямо от това на лявото предсърдие и кръвният ток да премине парадоксално от дясното в лявото предсърдие като емболиите от венозното кръвообращение (ако има такива) попадат директно в артериалното русло. Около 40% от болните в млада възраст с мозъчен инфаркт имат вроден персистиращ дефект на междупредсърдната преграда (6). Рискът от мозъчен инфаркт корелира с размера на междусепталния дефект. Препоръчва се лечение с антиагреганти, антикоагуланти и ранно оперативно затваряне на дефекта. Лечението с aspirin намалява риска от рецидивиращ инфаркт в случаите с изолиран foramen ovale, като приложението на warfarin е с несигурен ефект (10).

Атеросклеротичните промени на аортата са също рисков фактор за мозъчносъдова болест - рискът от мозъчен инфаркт нараства в случаите с атеросклероза на възходящата аорта и аортната дъга. В 61% от болните с идиопатичен инсулт се установява улцерация на възходящата аорта. Рискът от рецидивиращ инфаркт корелира с дебелината на аортната плака - от 2.8% при дебелина на плаката под 1 mm до 11.9% при дебелина на плаката над 4 mm. Рискът нараства, ако аортната атероматоза е над 5 mm и проминава в лумена на аортата (2). Оптималната терапевтична стратегия в тези случаи е неясна - при прекаран мозъчен инфаркт се препоръчва провеждане на антикоагулантно лечение.

За ранната диагноза на кардиогенните източници на емболи при болни с мозъчен инфаркт се прилагаг трансторакална (за оценка на сърдечните кухини и сърдечната хемодинамика) и трансезофагеална (за доказване на

интракардиален тромб, шънт и аневризма на предсърдната преграда и foramen ovale, описание на анатомията на възходящата аорта и аортната дъга) ехокардиография. Рутинната ехокардиография обаче доказва сърдечната патология само при 25% от болните с мозъчни усложнения (3), а трансезофагеалната ехокардиография се асоциира с 0.2% риск от сърдечни, белодробни и хематологични усложнения, което налага прецизни индикации за нейното приложение.

Познаването на сърдечните заболявания и техния риск за възникване на мозъчни заболявания спомага за ранна профилактика и своевременно диагноза и лечение на кардиоцеребралните усложнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Adams HR Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of acute ischemic stroke. Stroke, 24, 1993, 35-41.
- Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. N Engl J Med, 334, 1996, 1216-1221.
- Beattie JR, Cohen DR, Manning WJ, et al. Role of routine transthoracic echocardiography in evaluation and management of stroke. J Intern Med, 243, 1998, 281-291.
- Belkin RN, Hurwitz BJ, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: association with cerebrovascular and peripheral embolic events. Stroke, 18, 1987, 856-862.
- Black IW, Chesterman CN, Nopkins AP, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. I Am Coll Cardiol, 21, 1993, 451-457.
- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Neurology, 46, 1996, 1301-1305.
- Chan R, Pullicino P. Cardioembolic stroke. In: Acute Stroke Management. Continuum Lifelong Learning in Neurology, 9, 2003, 3, 117-130.
- Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, et al. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidences for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. J Am Coll Cardiol, 29, 1997, 1074-1080.
- Hart RG, Benavente O, McBride R., et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with arterial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med, 131, 1999, 492-501.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patient ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation, 105, 2002, 2625-2631.
- Kannel WB, Wolf PA, Vertel J. Manifestation of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. JAMA, 250, 1983, 2942-2946.
- Loh E., Sutton MSJ, Wun CCC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. N Engl J Med, 336, 1997, 251-257.
- Manning WJ. Role of transesophageal echocardiography in the management of thromboembolic stroke. Am J Cardiol, 80, 1997, 19D-28D.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Engl J Med, 345, 2001, 1740-1746.
- Moore T, Eriksson P, Stegmyer B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. A population-based study. Stroke, 28, 1997, 762-767.
- Mouly S, Ruimy R, Launay O, et al. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. J Infect, 45, 2002, 246-256.
- Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JLP. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Neurology, 54, 2000, 288-294.
- Rogers LR, Cho E, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological studies including effects of anticoagulation. Am J Med, 83, 1987, 746-756.
- Schneider B, Hofmann T, Meimertz T, et al. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in atrial septal aneurysm. Int J Card Imaging, 8, 1992, 143-152.
- Tanne D, Goldbourt U, Zion M, et al. Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. Stroke, 34, 1993, 1490-1495.
- Visser CA, Kan G, Meltzer RS, et al. Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiography study in 96 patients. Chest, 86, 1984, 532-536.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor stroke: the Framingham Study. Stroke, 22, 1991, 983-988.

Адрес за кореспонденция:

Доц, д-р Е. Титянова, д.м.

Клиника по неврология на ВМА

Бул. "Георги Софийски" 3, 1606 София

GSM: (+3592) 9225454, 0887 284554

e-mail: titianova@yahoo.com