

Българска Неврология

Bulgarian Neurology

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

ТОМ 6 / БРОЙ 1
АПРИЛ, 2006

VOLUME 6 / NUMBER 1
APRIL, 2006

СЪДЪРЖАНИЕ ОБЗОРИ

ЕМБОЛИЗАЦИЯ НА ИНТРАКРАНИАЛНИ АНЕВРИЗМИ СЪС СПИРАЛИ НА GUGLIELMI <i>Н. Велинов, Г. Поптодоров, Ст. Габровски, Д. Стоянов, Е. Кръстев</i>	1
ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ИГЛЕНАТА ЕЛЕКТРОМИОГРАФИЯ НА ПАРАВЕРТЕБРАЛНАТА МУСКУЛАТУРА ЗА ЛОКАЛИЗИРАНЕ УВРЕДАТА НА СПИНАЛНИТЕ КОРЕНЧЕТА <i>П. Цветанов, И. Миланов, Р. Русев</i>	6
ЦЕРВИКАЛНА СТЕНОЗА НА ВЕРТЕБРАЛНИЯ КАНАЛ : ДИАГНОЗА И ПОВЕДЕНИЕ <i>П. Цветанов, И. Миланов, С. Няголова, И. Вълков</i>	9
МИНИМАЛНА ЧЕРНОДРОБНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ – ПАТОГЕНЕТИЧНИ ДИАГНОСТИЧНИ И КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ <i>П. Атанасова, Н. Кръстев, К. Бахчеванова, А. Михайлова, Х. Паунова, А. Александров, М. Константинова, Р. Масалджиева</i>	12
ТОТАЛЕН ПЛАЗМЕН ХОМОЦИСТЕИН ПРИ 41 ПАЦИЕНТА В ОСТРАТА ФАЗА НА ИСХЕНИЧЕН ИНСУЛТ <i>П. Атанасова, Е. Ангелова, М. Семерджиева, Т. Цветанова</i>	17
ЛЕЧЕНИЕ НА МУСКУЛОСКЕЛЕТНАТА БОЛКА С PIROXICAM- β -CYCLODEXTRIN <i>И. Миланов</i>	22
ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ	
НИСКОГЕННИ РАДИКУЛОПАТИИ В ЛУМБАЛНАТА ОБЛАСТ <i>С. Габровски, Н. Жабровски, Е. Кръстев, К. Узунев, Г. Поптодоров, С. Кондов, В. Георгиева</i>	25

CONTENTS REVIEWS

EMBOLIZATION OF INTRACRANIAL AUNEURISMS WITH GUGLIENI DETACHABLE COILS <i>N. Velinov, G. Poptodorov, St. Gabrovski, D. Stoianov, E. Krastev</i>	1
DIAGNOSTIC VALUE OF NEEDLE ELECTROMYOGRAPHY IN PARAVERTEBRAL MUSCLES FOR LOCALIZATION OF SPINAL ROOT LESIONS <i>P. Tzvetanov, I. Milanov, R. T. Rousseff</i>	6
CERVICAL SPINAL STENOSIS – DIAGNOSIS AND MANAGEMENT <i>P. Tzetanova, I. Milanov, S. Niagulova, I. Volkov</i>	9
MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY PATHOGENETIC, DIAGNOSTIC AND CLINICAL ASPECTS <i>P. Atanassova, N. Krustev, K. Bahchevanov, A. Michajlova, H. Paunova, A. Alexandrov, M. Kostadinova, R. Masaldjjeva</i>	12
TOTAL PLASMA HOMOCYSTEIN CONCENTRATION IN 41 PDTIENTS IN THE ACUTE PHASE OF ISCCHAEMIC STROKE <i>P. Atanasova, E. Angelova, M. Semerjjeva, T. Tzvetanova</i>	17
PIROXICAM- β -CYCLODEXTRIN <i>I. Milanov</i>	22
ORIGINAL PAPERS	
NONDISCOGENIC LUMBOSACRAL MONORADICULOPATHY <i>S. Gabrovski, N. Gabrovski, E. Krastev, K. Uzunov, G. Poptodorov, S. Kondov, V. Georgieva</i>	25

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

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

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ

Д. Чакъров, П. Стаменова, И. Велчева

СЕКРЕТАР

М. Даскалов

EDITORS

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

EDITORS IN CHIEF

D. Chakarov, P. Stamenova, I. Velcheva

SECRETARY

M. Daskalov

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

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

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

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

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

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

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

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8

МБАЛ " Царица Йоанна " - ЕАД Клиника по неврология

Проф. П. Стаменова

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

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

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

-The manuscripts should be submitted on 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. Stamenova

**СЪДЪРЖАНИЕ
ОБЗОРИ**

ЕМБОЛИЗАЦИЯ НА ИНТРАКРАНИАЛНИ АНЕВРИЗМИ СЪС СПИРАЛИ НА GUGLIEMI
Н. Велинов, Г. Поптодоров, Ст. Габровски, Д. Стоянов, Е. Кръстев 1

ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ИГЛЕНАТА ЕЛЕКТРОМИОГРАФИЯ НА ПАРАВЕРТЕБРАЛНАТА МУСКУЛАТУРА ЗА ЛОКАЛИЗИРАНЕ УВРЕДАТА НА СПИНАЛНИТЕ КОРЕНЧЕТА
П. Цветанов, И. Миланов, Р. Русев 6

ЦЕРВИКАЛНА СТЕНОЗА НА ВЕРТЕБРАЛНИЯ КАНАЛ : ДИАГНОЗА И ПОВЕДЕНИЕ
П. Цветанов, И. Миланов, С. Няголова, И. Вълков 9

МИНИМАЛНА ЧЕРНОДРОБНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ – ПАТОГЕНЕТИЧНИ ДИАГНОСТИЧНИ И КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ
П. Атанасова, Н. Кръстев, К. Бахчеванова, А. Михайлова, Х. Паунова, А. Александров, М. Констадинова, Р. Масалджиева 12

ТОТАЛЕН ПЛАЗМЕН ХОМОЦИСТЕИН ПРИ 41 ПАЦИЕНТА В ОСТРАТА ФАЗА НА ИСХЕНИЧЕН ИНСУЛТ
П. Атанасова, Е. Ангелова, М. Семерджиева, Т. Цветанова 17

ЛЕЧЕНИЕ НА МУСКУЛОСКЕЛЕТНАТА БОЛКА С PIROXICAM- β -CYCLODEXTRIN
И. Миланов 22

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

НИСКОГЕННИ РАДИКУЛОПАТИИ В ЛУМБАЛНАТА ОБЛАСТ
С. Габровски, Н. Жабровски, Е. Кръстев, К. Узунов, Г. Поптодоров, С. Кондов, В. Георгиева 25

ХРОНИЧНА ВЪЗПАЛИТЕЛНА ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ /ХВДП/ - ОСОБЕНОСТИ В КЛИНИЧНОТО ПРОТИЧАНЕ И ПРОГНОЗА
Д. Атанасова 28

АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА НАСЛЕДСТВЕНА МИОПАТИЯ С ТЕЛЦА НА ВКЛЮЧВАНИЯ (ДИСТАЛНА МИОПАТИЯ ТИП НОНАКА) И СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ БЪЛГАРСКИТЕ РОМИ
И. Търнев, С. Чирак, В. Гергелчева, Р. Херман, Х. Гьобел, Д. Чандлър, Б. Ишпекова, П. Шотек, Р. Петков, Х. Цеков, П. Дочева, О. Кълев, А. Анева, Р. Кинг, Б. Бужов, В. Михайлова, А. Калайджиева, Т. Войт 32

КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА И ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ЕПИЛЕПСИЯ
П. Балабанов, З. Захариев 38

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

КАРЦИНОМАТОЗЕН МЕНИНГИТ ПРИ ПАЦИЕНТКА С ОВАРИАЛЕН ТУМОР МАНИФЕСТИРАЩ СЕ СЪС СИНДРОМА НА COLLET-SICARD
Н. Тотева, Н. Мурадян, Е. Василева, М. Даскалов, П. Стаменова 42

НЕВРОПАТИЯ НА UPHOLSTERER / СУПИНАТОР СИНДРОМ/: ОПИСАНИЕ НА ДВА СЛУЧАЯ
П. Цветанов 44

ПРОДЪЛЖАВАЩО СЛЕДДИПЛОМНО ОБУЧЕНИЕ

ЛЕКИ ЧЕРЕПНО – МОЗЪЧНИ ТРАВМИ: ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ
И. Велчева, Н. Димитров 47

**CONTENTS
REVIEWS**

EMBOLIZATION OF INTRACRANIAL AUNEURISMS WITH GUGLIEMI DETACHABLE COILS
N. Velinov, G. Poptodorov, St. Gabrovski, D. Stoianov, E. Krastev 1

DIAGNOSTIC VALUE OF NEEDLE ELECTROMYOGRAPHY IN PARAVERTEBRAL MUSCLES FOR LOCALIZATION OF SPINAL ROOT LESIONS
P. Tzvetanov, I. Milanov, R. T. Rousseff 6

CERVICAL SPINAL STENOSIS – DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
P. Tzetanova, I. Milanov, S. Niagulova, I. Volkov 9

MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY PATHOGENETIC, DIAGNOSTIC AND CLINICAL ASPECTS
P. Atanassova, N. Krustev, K. Bahchevanov, A. Michajlova, H. Paunova, A. Alexandrov, M. Kostadinova, R. Masaldjiewa 12

TOTAL PLASMA HOMOCYSTEIN CONCENTRATION IN 41 PDTIENTS IN THE ACUTE PHASE OF ISCCHAEMIC STROKE
P. Atanasova, E. Angelova, M. Semerjiewa, T. Tzvetanova 17

PIROXICAM- β -CYCLODEXTRIN
I. Milanov 22

ORIGINAL PAPERS

NONDISCOGENIC LUMBOSACRAL MONORADICULOPATHY
S. Gabrovski, N. Gabrovski, E. Krastev, K. Uzunov, G. Poptodorov, S. Kondov, V. Georgieva 25

CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY (CIDP) – CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS
D. Atanasova 28

AUTOSOMAL RECESSIVE HEREDITARY INCLUSION BODY MYOPATHY (DISTAL MYOPATHY TYPE NONAKA) WITH CARDIAC INVOLVEMENT IN BULGARIAN GYPSIES
I. Tournev, S. Cirak, V. Guerguelcheva, R. Herrman, H. Goebel, D. Chandler, B. Ishpekova, P. Shotekov, R. Petkov, H. Tzekov, P. Docheva, O. Kalev, L. Aneva, R. King, B. Buzhov, V. Mihaylova, L. Kalaydjiewa, T. Voit 32

QUALITY OF LIFE PROFILE IN BULGARIAN PATIENTS WITH FOCAL AND GENERALIZED EPILEPSY
P. Balabanov, Z. Zahariev 38

CASE REPORT

CARCINOMATOUS MENINGITIS IN A PATIENT WITH OVARIAL TUMOR MANIFESTED WITH COLLET-SICARD SYNDROME
N. Toteva, N. Muradyan, E. Vassileva, V. Toncheva, M. Daskalov, T. Tzankova, P. Stamenova 42

NEUROPATHY OF UPHOLSTERER (SUPINATOR SYNDROME): DESCRIPTION OF TWO CASES
P. Tzvetanov 44

MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
I. Velcheva, N. Dimitrov 47

Обзор

ЕМБОЛИЗАЦИЯ НА ИНТРАКРАНИАЛНИ АНЕВРИЗМИ СЪС СПИРАЛИ НА GUGLIELMI

Н. Велинов, Г. Поптодоров, С. Габровски, Н. Габровски, Д. Стоянова*, Е. Кръстев

Секция по спешна неврохирургия, УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов”

* Отделение по рентгенология, МБАЛ „Царица Йоанна”

SUMMARY

An important progress in the endovascular treatment of the cerebral aneurysms (CA) has been observed in the last decade.

The Guglielmi detachable coils (GDC) have dramatically changed the role of the interventional neuroradiology for the treatment of intracranial aneurysms. Despite of some ambiguities about the advantages of endovascular techniques versus microsurgical clipping and the lack of long-term observations, the GDC embolisation of CA is largely accepted as a therapeutic option. This is especially true for patients in poor neurological or poor general state and patients with multiple or with inaccessible CA. The introduction of stent-supported coil embolization and the balloon remodeling method expanded moreover the possibilities for GDC application.

The strict criteria for GDC embolisation has to be determined but it is obvious that endovascular techniques will play an important role for the treatment of cerebral aneurysms.

РЕЗЮМЕ

В изминалото десетилетие се наблюдава сериозен напредък в техниките за ендоваскуларно лечение на интракраниални аневризми. Откачащите се спирали на Guglielmi (GDC) променяха коренно ролята на инвазивната неврорентгенология за лечението на мозъчните аневризми. Макар да съществуват известни неясноти относно предимствата на метода пред микрохирургичното клипсане, както и да липсват дългосрочни наблюдения, емболизацията на интракраниалните аневризми все по-широко се налага като възможен терапевтичен вариант. Това важи особено при случаи на множествени аневризми, при болни с тежък соматичен или неврологичен статус, при труднодостъпни локализации на патологията. Използването на допълнителни техники като балонно ремоделиране и стент-асистирано въвеждане на спирали разширява спектъра на приложение на GDC. Дефинирането на стриктните показания за приложението на GDC е въпрос на бъдещи проучвания, но бурното развитие ендоваскуларните техники гарантира съществена роля на емболизацията за лечението на интракраниалните аневризми.

УВОД

Аневризмалната субарахноидна хеморагия е честа причина за смърт или инвалидност и засяга около 6-12 на 100 000 души годишно. Руптурата на интракраниална аневризма предизвиква различен по тежест субарахноиден кръвоизлив. Приблизително 30% от болните загиват в първите 24 часа след инцидента. Субарахноидните кръвоизливи показват тенденция към рецидиви и 35

до 30% от случаите завършват летално през следващите 4 седмици (19).

Основната цел на съвременното неврохирургично лечение е да изолира аневризмата от кръвообращението, за да се предотврати повторна руптура. Като алтернатива на хирургичното клипсане на шийката на аневризмата са разработени редица ендоваскуларни методи целящи изолирането на аневризмалното разширение чрез предизвикване на тромб в кухината.

Цел на настоящото съобщение е да проследи еволюцията на ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми и да дискутира неговите предимства и недостатъци.

ИСТОРИЧЕСКА СПРАВКА

Концепцията за емболизирането на аневризмите е еволюирала според научния и технически напредък през последните два века. Първите експерименти за емболизиране на аневризми датират от началото на 18-ти век с опитите на E. Herne, B. Phillips and A. Velreau да въвеждат чужди тела – метални игли в аневризмалното разширение с цел предизвикване на тромбоза (14). С този метод са правени опити за тромбозирание на аневризми на големи съдове (аорта, екстракраниалната част на каротидните артерии, както и на съдовете на крайниците). Резултатите не са се оказали добри, поради което тази техника била изоставена. Опити за тромбозирание на аневризмални разширения са правени и с редица химични съединения (калиев йодид, калиев хлорид, етилов алкохол, цинков хлорид, желатин, натриев хлорид и др.). С развитието на природните науки и изучаването на електричеството е било открито, че електрическият ток може да доведе до тромбозирание на кръвта в кръвоносните съдове. Това е позволило въвеждането на техниката на електротромбоза (галванопункция) за лечението на аневризмите. Чрез този метод Ciniselli в средата на 19-ти век е успял да постигне терапевтичен успех при половината от 50-те лекувани случая с аневризми при смъртност повече от два пъти по-ниска от тази наблюдавана при прилагане на класическия тогава метод – налагане на лигатура. През 1864 г. Moore and Murchison са наблюдавали натрупване на фибрин върху проектил от огнестрелно оръжие изваден при аутопсия. В резултат от това наблюдение по-късно Moore развива теорията, че поставянето на метална тел в кухината на аневризмата би благоприятствало за развитие на тромб в разширения участък. Разработеният от него метод е приложен за пръв път при лечение на аневризма на гръдната аорта. През 1879 г., Cottadi комбинира тази техника с тази на електротромбоза и методът известен като „метод на Moore-Cottadi” въпреки множеството му несъвършенства и усложнения (най-вече инфекциозни и/или тромбоемболчни) е бил прилаган в продължение на десетилетия (14).

През 1941 г. Werner и сътр. публикуват случай на успешно изпълване, чрез трансорбитален достъп на гигантска параклиноидна аневризма със сребърна тел. Ме-

талът е бил нагрят до 80°C в продължение на една минута, което довело до тромбозирание на аневризмата и дефинитивното и изключване от мозъчното кръвообращение. С въвеждането на ендоваскуларната катетеризация на сънната артерия през 1964 г. от Luessenhop and Velasquez и разработеният суперселективен катетър с намагнетизиран връх (20) значително са подобрили възможностите за насочване на катетъра в интракраниалната съдова мрежа.

По предложение на G. Yashargil, J. Alksne и сътрудници по-късно разработват техника съчетаваща селективната катетеризация на мозъчните съдове и поставянето на магнитно-активни частици в кухината на аневризмата, като насочването и задържането им на избраното място е извършвано с помощта на магнит въведен до стената на аневризмата чрез директен или стереотаксичен метод (1-3). Едно десетилетие след изобретяването на балон-катетъра от J. Fogarty и сътр., (4) Ф. Сербиненко въвежда в практиката създаденият от него балон-катетър с откачащ се връх (27). Методиката става изключително популярна през 70-80-те години на миналия век. Основният недостатък на откачащия се балон е неговата правилна сферична форма. Това рядко позволява цялостно изпълване на аневризмата и в редица случаи вследствие предадените пулсации на кръвния ток т.нар. "water-hammer effect" (15) настъпва реканализация на тромба, разширяване на сака и риск от повторна руптура. От друга страна въвеждането на балон катетрите не позволява използване на водач, което е свързано със сериозни технически затруднения при селективната катетеризация.

Началото на модерното ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми е поставено с изобретяването през 1975 г. (5) на металните спирали за ендоваскуларна емболизация и въвеждането им в клиничната практика в края на 80-те години на XX век (10, 11). Съвременната методика широко използвана в момента е изобретена през 1991 г. от италианския неврохирург Guido Guglielmi с въвеждането на откачащи се спирали - Guglielmi Detachable Coils (GDC) (Boston/Target, Fremont, CA) (6-8).

Революционното в този метод е възможността местоположението на спиралата да се коригира под рентгенов контрол и да се откачи от катетъра, едва след като се позиционира правилно в аневризмалното разширение. GDC системата се състои от платинена спирала свързана със стоманен водещ катетър. След като се постави на правилното място по водещия катетър се пуска електрически ток (1 mA). Електролизата в участъка на свързване между двата метала предизвиква откачането на спиралата. Счита се, че платинената спирала носеща положителен електрически заряд привлича електрически отрицателно заредените форми елементи в кръвта с последващо развитие на интра-аневризмален тромб.

ПОКАЗАНИЯ

Ендоваскуларната емболизация със спирали е показана предимно при малки и средни по големина аневризми с тесни шийки. Аневризми с по-широки шийки могат да бъдат третирани също със спирали чрез използването на спомогателни балони и стендове по време на емболизацията. Тази техника е свързана с повече усложнения и не се прилага в голям брой случаи. Избягването на усложненията зависи от опита на специалиста, който е резултат на съответно обучение, оценка на технически ус-

пешните манипулации и дълготройният изход от приложеното лечение. Настоящият обзор има за цел преглед на техническите аспекти на емболизацията на аневризми, а не дискусия за избора между хирургично и ендоваскуларно лечение.

ПОДГОТОВКА ЗА ЕМБОЛИЗАЦИЯ

За оценка на ендоваскуларния достъп от първостепенна важност са данните от проведените образни изследвания - КТ, ЯМР - ангиография и мозъчната панангиография. От основно значение е измерването съотношението фундус/шийка на аневризмата, защото тези параметри определят възможността за цялостно емболизиране на аневризмата (30). Чрез тези методи на изследване трябва да бъде определена конфигурацията на съдовете, чрез които да се достигне до аневризмата.

ПРЕДПАЗВАНЕ ОТ ТРОМБОЕМБОЛИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

При емболизация на аневризми тромбоемболични усложнения се наблюдават относително често. Според Petz D.M. et al в около 28% от пациентите третирани чрез емболизация със спирали на Guglielmi по повод аневризмална патология са получили тромбоемболичните усложнения. В 5% от пациентите са получили резидуален неврологичен дефицит с благоприятен изход в по-голяма част от тях. (24). H. Henkes и сътр. публикуват клиничният си опит от лечението на 1811 аневризми при 1579 пациента. От тях в 86.5% е постигнато 90-100% облитериране на патологичното разширение. Усложнения са наблюдавани в 17.7% от случаите (исхемични усложнения - 9% и хеморагични усложнения в 3%). Смъртността в серията е 1.5% (9).

С оглед намаляване на процента на тези усложнения при пациенти с неруптурирани аневризми е уместна тридневна подготовка с аспирин и clopidogrel преди емболизацията. Антиагреганти не се препоръчват при пациенти с руптурирани аневризми поради увеличаване риска от повторна хеморагия преди аневризмата да е изключена от кръвообращението. Heparin се използва при руптурирани и неруптурирани аневризми, за да се достигне време на съсирване 250-300 sec (50-60 единици на kg. телесно тегло). За неруптурирани аневризми пълната доза се аплицира при поставен феморален катетър. За руптурирани аневризми се поставя само половината доза. Втората половина се аплицира след като първата спирала е успешно въведена в аневризмата. Изследва се времето на съсирване за да се потвърди, че е между 250-300 sec.

АНЕСТЕЗИЯ

За тази интервенция се предпочита за обща анестезия да се използва аналгоседация без интубация. Това дава възможност да се мониторира неврологичния статус на пациента по време на манипулацията. Използване на обща анестезия с интубация следва да се използва при болни, които не могат да толерират будното състояние по време на манипулацията, пациенти с малки аневризми (< 4mm), както и такива с промени в менталния статус, т.е. пациенти с оценка III или по-висока по скалата на Hunt and Hess.

СЪДОВ ДОСТЪП

Пунктира се а. femoralis по метода на Seldinger. Повечето аневризми могат да бъдат емболизирани с въвеж-

гане на спирали по 6-френча водещ катетър. Водещ катетър 7-френча или дълга 6-френча интродукторна система могат да бъдат използвани когато се налага въвеждане на балон. Коаксиалната комбинация от дълга интродукторна система и водещ катетър могат да са от полза, когато се налага поставяне на стенн. Ако има нужда от поставяне на стенн се налага по-високо позициониране за водещият катетър в близост до черепната основа. При извито началото на вертебралната артерия оставяне на водещия катетър в подключичната артерия е приемливо. Трето, катетрите осигуряващи достъп внимателно се позиционират в относително прав участък на съда. Особено значение има лумена на прицелният съд, тъй като в една малка вертебрална артерия например не може да навлезе 6-френча водещ катетър. Наличието на атеросклероза също е важно, с оглед предпазване от емболия свързана с откъсване на участък от атеросклеротична плака. След позициониране на водещия катетър, трябва да се провери дисталната проходимост на прицелният съд за да е сигурно, че катетъра не го obtурира.

ДОСТИГАНЕ ДО АНЕВРИЗМАТА И ВЪВЕЖДАНЕ НА СПИРАЛИ НА GUGLIELMI

След позициониране на водещия катетър в интервала каротидна или вертебрална артерия следващата цел е осигуряване на достъп до аневризмата чрез 14 инчов микрокатетър (Cordis Endovascular) или SL10 микрокатетър (Boston Scientific/Target). Микрокатетрите използвани със спиралите на Guglielmi трябва да имат проксимални и дистални рентгенопозитивни маркери за случаи, при които предишно аплицирани спирали затрудняват рентгеноскопското наблюдение на ориентировъчните маркери по време на аплициране на допълнителните спирали. Микроводачи с мек връх, като Transend 14 Microguidewire (Boston Scientific/Target) или Precision Vascular Systems (PVS) wire (Synchro; Precision Vascular Systems, West Valley City, UT) могат да бъдат използвани за насочване на микрокатетъра. Оформя се лека дъговидна извивка на мекият край на микрокатетъра, както и на мекият край на микроводача с оглед улесняване навлизането в аневризмата. След това микрокатетъра се инфузира с хепаринизиран разтвор на NaCl 0.9%. Микроводачът се поставя в микрокатетъра и заедно се въвеждат през водещ катетър. Поставянето на микроводача и микрокатетъра в аневризмата е най-опасната част от процедурата и трябва да се извърши изключително внимателно. Когато се визуализират микроводача и микрокатетъра на върха на водещия катетър започва плавно въвеждане на микроводача по посока на аневризмата. Микроводачът плавно се въвежда в аневризмата, след което и микрокатетъра се въвежда плъзгане по микроводача. Изключително важно е нито микрокатетъра или водача да се въвеждат внезапно или рязко в аневризмата. В самата аневризма микрокатетърът се поставя в позиция 12 часа. Поставянето на катетъра напред от тази позиция (т.е. 9 часа) увеличава вероятността микрокатетъра да се вклини в спиралната маса при завършване на емболизационната, което да доведе до херниране на спиралите. При оптимално позициониране на микрокатетъра микроводачът се изважда и може да се започне емболизационната със спирали. Предварително определената оптимална проекция на аневризмата, която ясно показва шийката и взаимоотношенията на аневризмата със съдът или съдовете от които изхожда са от значение при насочване на спиралата по време на

емболизационната. Първата спирала обикновено е триизмерна (three-dimensional Guglielmi detachable coil) или Microsphere spherical coil (Micros Corp., Sunnyvale, CA). Тези триизмерни спирали се поставят с цел формиране на периферна мрежа "кош" във вътрешността на аневризмата (теоретично с няколко нишки, които се простират до аневризмалната шийка), в която се въвеждат другите спирали. По този начин се намалява вероятността за херниране на спиралната маса в артериалния съд, а и позволява по-добро изпълване на аневризмата със спирали.

Понякога се налага поставянето на няколко триизмерни спирали в аневризмата "сфера в сфера", като втората триизмерна спирала е по-малка от първата с оглед създаване на сфера, която задържа по-добре поставените след това спирали. Диаметърът на първата триизмерна спирала трябва да съответства приблизително на диаметъра на аневризмалния купол. Редно е да се получават ангиографски образи преди освобождаване на всяка спирала, както и след въвеждането и в аневризмата, за да се подсури оптимално позициониране. Използват се т.нар "blank road maps" т.е. образи, които изобразяват спиралите на празен фон, улеснявайки визуализирането на едва головими детайли. Същите се използват за насочване и поставяне на допълнителни спирали. Въпреки, че дисталният маркер на микрокатетъра става трудно различим след поставянето на няколко спирали, проксималният маркер остава видим. Наблюдяването на взаимоотношенията между проксималния маркер и костните анатомични структури улеснява визуализацията на движението на микрокатетъра. Наблюдяването на т.нар "microcatheter painting" т.е. синусоидално колебание на микрокатетъра нагоре-надолу в самата аневризма е белег, че спиралата се въвежда без значително съпротивление. Аневризмата се изпълва с прогресивно намаляващи по големина спирали докато се постигне плътно изпълване на същата или се налага спирание на манипулацията по друга причина.

Когато аневризмата е мултилобулирана се използва т. нар. "snowman (снежен човек)" техника. При тази техника триизмерна спирала се поставя в един от лобовите на аневризмата, след което изцяло се изпълва със спирали. Процесът се повтаря за всеки допълнителен лоб. Ако проксималният лоб се obtурира напълно, дистално изпълване не е необходимо. Завършването на емболизационната се определя от следните фактори: плътност на изпълване, съпротивление при позициониране на спиралите, риск от херниране в изходящия съд.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ ТЕХНИКИ

Аневризмите с широки шийки са трудни за третиране чрез емболизация със спирали тъй като съществува вероятност за пролапс в артериалния съд от който изхожда аневризмата. По данни на Shanno et al. за периода 1995-1999, 241 болни са третирани със спирали на Guglielmi по повод мозъчни аневризми. При 13 от пациентите с широка шийка (съотношение фундус/шийка <2) се наблюдава пролапс на спиралната маса в артериалния съд от който изхожда аневризмата (28).

Този проблем може да бъде преодолян чрез две допълнителни техники: балонно ремоделиране и стенн-асистирано въвеждане на спирала.

По време на балонното ремоделиране мек балон се надува в близост до аневризмалната шийка. Балонът трябва да бъде достатъчно дълъг да се простре над шийката и да я затвори плътно. Балонът се раздува до

диаметър съответстващ на диаметъра на съда от който изхожда аневризмата. Балонът се раздува по време на поставяне на спиралата. След позициониране на последната той се изпразва с оглед възстановяване на нормалния кръвен ток. Тази техника има ограничено приложение, поради висок риск от тромбоемболични усложнения и компрометиране на дисталния кръвоток.

Стент-асистираното въвеждане на спирала е подпомогнато чрез поставяне на стент напречно на аневризмалната шийка. Стентът създава рамка предпазваща от херниране. Методът има значително преимущество в сравнение с балон-асистираната емболизация. На първо място, се запазва дисталния кръвен ток. Второ, след въвеждане на спиралите, стентът за разлика от балона продължава да ги поддържа във вътрешността на аневризмата. Тази техника се ограничава от трудностите при въвеждане на стената през извити и усукани съдове. Това ограничение може да бъде преодолено чрез наличието на стентове разработени специално за използване в съдовете на Вилизиевия кръг. Стентът може да намали вероятността от повторно разширение на аневризмалния сак намалвайки хемодинамичния ток в зоната на инфлукса. Друго ограничение на стент-асистираната емболизация е трудното приплъзване на стената напред, докато поставянето на стената и въвеждането на спиралите се прави едноетапно. За някои неруптурирани аневризми е въведена и техника на предварително поставяне на стената и емболизация със спирали на последващ етап. Теоретично времето на изчакване позволява на стената да прилепне към артериалния съд, от който изхожда аневризмата, което предотвратява миграцията му.

Стент-асистираната емболизация намира приложение и при фузиформени аневризми както и псевдоаневризми (25).

УСЛОЖНЕНИЯ СВЪРЗАНИ С МАНИПУЛАЦИЯТА

ПЕРФОРАЦИЯ НА АНЕВРИЗМАТА

Един от проблемите свързани с емболизацията на аневризми е перфорирането на аневризмалната стена по време на въвеждане на спиралата. Наличието на екстравазация на контраста е белег за това усложнение. Параметрите имащи отношение и подпомагащи овладяването на това усложнение са оценката на състоянието на ангиограмата, хемодинамичните параметри на пациента, интракраниалното налягане и неврологичният статус (ако болният е в съзнание). Ако се е случила екстравазация веднага трябва да се аплицира хепаринов антагонист (Protamine).

Справянето с перфорацията на аневризмата зависи от времето на усложнението, промените в по-горе посочените параметри, както и от броя спирали въведени преди руптурата. По данни на Elad Levy et al. при ретроспективен анализ на 274 болни с аневризмална патология третирани чрез емболизация със спирали на Guglielmi, аневризмална руптура по време на манипулацията е наблюдавана в 2-4% от случаите (18). В серията от 916 случая с GDC емболизирани мозъчни аневризми, докладвана от Miguaya при 19 болни (2,3%) е наблюдавана руптура по манипулацията (22).

Руптура, която се случват в ранните етапи на манипулацията са по-често проблематични сравнени с тези настъпили към края на процедурата. Спирала нарушила целостта на аневризмата не трябва да се издърпва обратно, тъй като е възможно да тампонира отворстие-

то в аневризмалната стена. Ако спиралата напредва лесно най-вероятно няма да има проблеми свързани с освобождаването и ако разбира се микрокатетърът се намира все още в аневризмата. Друга стратегия, която може да се използва в тази ситуация е поставянето на втори микрокатетър в сака и последващо въвеждане на втора спирала. Тази стратегия е изключително успешна ако първият катетър е стенодопирен към аневризмалната стена. Веднъж обезопасена, спиралата, перфорирала аневризмата, и респективно нейният микрокатетър могат да бъдат извадени. Ако по време на манипулацията неврологичният статус на пациента или хемодинамичните му параметри се променят (поява на брадикардия, артериална хипертензия) най-вероятно това се дължи на повишено интракраниално налягане. В тези случаи микрокатетърът трябва да бъде изваден веднага след освобождаване на спиралата и да се направи по спешност КТ на главен мозък. Пациентът се интубира в зависимост от клиничното състояние и данните от КТ находката. При необходимост се прави вентрикулостомия. Ако по време на руптура неврологичният статус на пациент в съзнание не показва динамика емболизацията на аневризмата може да продължи, и след манипулацията да се направи КТ на главен мозък в рамките на спешността. Ако е налице ранна голяма руптура на аневризмата, тогава е уместна временна балонна оклузия на съда, от който изхожда аневризмата със съответния по размер балон. Емболизация със спирали може да бъде направена на втори етап или да се премине към спешна образна диагностика в зависимост от клиничното състояние. Задължително условие при провеждането на интервенцията е наличие на компетентен неврохирургичен екип с готовност за извършване на краниотомия при наличие на руптура, която не може да бъде овладяна чрез ендоваскуларните методи.

ПОЗИЦИОНИРАНЕ НА МИКРОКАТЕТЪРА

Друго предизвикателство при тази манипулация е стабилността и позиционирането на микрокатетъра. Понякога се налага репозициониране на катетъра във вътрешността на самата аневризма, както бе упоменато по-горе. Лека ретракция или плъзгане напред на микрокатетъра улеснява процеса на емболизация. Наблюдението на проксималния маркер улеснява определянето на позицията на микрокатетъра при плътно изпълване на аневризмата със спирали и невъзможност за визуализиране на дисталния маркер. Ако микрокатетърът не може да бъде изваден лесно при края на манипулацията, може да се раздуе балон в близост до аневризмалната шийка за да предпази спиралната маса от херниране, както и да позволи микрокатетъра да бъде изваден с по-голяма тракция.

ФРАКТУРА НА СПИРАЛА

Усложнение свързано с фрактура на спиралата по време на въвеждането трябва да се третира с особено внимание. Фрагмент от спиралата може остане висящ в артериалния съд. В тези случаи с оглед евентуални тромбоемболични усложнения трябва да се започне адекватна терапия. Ако голяма част от спиралата се намира извън аневризмата, може да се използва примка с оглед екстирпацията и. Тази манипулация е трудна и трябва да се извършва с изключително внимание тъй като е възможно издърпване на спиралната маса през шийката на аневризмата в артериалния съд. За да се избегне фрактура на спирала трябва да се избягва въвеж-

дането на спирала с усилие срещу съпротивление, ексцесивно манипулиране на спирала напред и назад, както и изваждане на спирала при наличие на съпротивление.

ОТКРИТИ ТЕМИ

Прецизирането на дългосрочните резултати при GDC емболизацията ще бъде обект на бъдещи проучвания. Някои първоначални дългосрочни резултати показват нарастване на емболизираните аневризми в 20,7% от случаите, като при половината се е наложила реемболизация (26). Същевременно повечето автори подчертават значението на вече натрупания с GDC опит и прозрителността от това подобрени краткосрочни и дългосрочни резултати. Като съществено предимство се приема мултидисциплинарния подход (невролог, неврорентгенолог, неврохирург) в голям, специализиран център със значителен брой пациенти (12, 13, 16, 29).

Структурните показания за GDC емболизация или хирургия са сред най-съществените въпроси на съвременното лечение на мозъчните аневризми. Ключ към дефинирането на тези показания са проспективните проучвания като International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms - ISUIA (4060 пациенти от 61 клинични центъра) (31). А също и International subarachnoid aneurysm trial – ISAT (2046 пациенти от 42 клинични центъра, 1073 от пациентите са лекувани ендоваскуларно, а 1070 – хирургично) (17, 21)

Въпреки огромния обем на информацията и често противоречащите си резултати натрупваните данни способстват за все по-ясното дефиниране на ролята на GDC и на хирургичното клипсирание при лечението на мозъчните аневризми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение може да се каже, че ендоваскуларният метод играе важна роля в съвременното лечение на мозъчностъдовата патология. Технологичният напредък подобри ефективността на емболизацията на мозъчните аневризми и позволи значително разширяване на спектър на приложение на GDC. Натрупания опит, наличието на дългосрочно проследяване и проспективните проучвания непрекъснато добавят нова информация за този съвременен терапевтичен метод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alksne JF, Smith RW: Iron-acrylic compound for stereotaxic aneurysm thrombosis. *J Neurosurg* 47:137-141, 1977.
2. Alksne JF: Magnetically controlled intravascular catheter. *Surgery* 64:339-345, 1968.
3. Alksne JF: Stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms. *Engl J Med* 284:171-174, 1971.
4. Fogarty TJ, Cranley JJ, Krause RJ, et al: A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet* 116: 241-244, 1963.
5. Gianturco C, Anderson JH, Wallace S: Mechanical devices for arterial occlusion. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 124:428-435, 1975.
6. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, et al: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75:8-14, 1991.
7. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, Strother C, Graves V, Halbach V, Nichols D, et al.: Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg.*, 77(4):515-24,1992.

8. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka L, et al: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75:1-7, 1991.
9. Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber St, Brew St, Kuehne D: Endovascular Coil Occlusion of 1811 Intracranial Aneurysms: Early Angiographic and Clinical Results. *Neurosurgery*. 54(2):268-285, 2004.
10. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, et al: Interventional neurovascular treatment of a giant intracranial aneurysm using platinum microcoils. *Surg Neurol* 35:64-68, 1991.
11. Hilal SK, Solomon RA: Endovascular treatment of aneurysms with coils. *J Neurosurg* 76:337-339, 1992.
12. Hoh BL, Carter BS, Putnam CM, Ogilvy CS. Important factors for a combined neurovascular team to consider in selecting a treatment modality for patients with previously clipped residual and recurrent intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2003;52:732-738.
13. Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Barker FG 2nd.: In-hospital morbidity and mortality after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000: effect of hospital and physician volume. *AJNR Am J Neuroradiol*. 24:1409-1420, 2003.
14. Kanaan Y, Kaneshiro D, Fraser K, Wang D, Lanzino G: Evolution of Endovascular Therapy for Aneurysm Treatment Historical Overview *Neurosurg Focus*. 2005; 18 (2).
15. Kwan ES, Heilman CB, Shucart WA, et al: Enlargement of basilar artery aneurysms following balloon occlusion- 'water-hammer effect.' Report of two cases. *J Neurosurg* 75: 963-968, 1991.
16. Lawton MT, Quinones-Hinojosa A, Samai N, Malek JY, Dowd CF. Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 52:263-274, 2003.
17. Lee T, Baytton M, Sciacca R, Mohr JP and Pile-Spellman J: Aggregate analysis of the literature for unruptured intracranial aneurysm treatment. *American Journal of Neuroradiology* 26:1902-1908, 2005.
18. Levy E, Koebe C, Horowitz MB, Jungreis CA, Pride GL, Dutton K, Kassam A, Purdy PD: Rupture of intracranial aneurysms during endovascular coiling: management and outcomes. *Neurosurgery* 49:807-813, 2001.
19. Linn FHH et al.: Incidence of subarachnoid haemorrhage. Role of region, year, and rate of computed tomography: a Meta - analysis. *Stroke* 27: 625-629, 1996.
20. Luessenhop AJ, Velasquez AC: Observations on the tolerance of the intracranial arteries to catheterization. *J Neurosurg* 21: 85-91, 1964.
21. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 3-9;366(9488):809-17, 2005.
22. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vinuela F.: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*. 98(5):959-66, 2003.
23. Ogilvy, Ch.: Neurosurgical Clipping Versus Endovascular Coiling of Patients With Ruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 34:2540-2542, 2003.
24. Petz DM, Lownie SP, Fox AJ: Thromboembolic events Associated with the treatment of Cerebral Aneurysms with Guglielmi detachable coils. *Am J Neuroradiology* 19:1541-1547,1998.
25. Phatourous CC, Sasaki TYJ, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Dowd CF, Halbach VV: Stent-supported coil embolization: The treatment of fusiform and wide-neck aneurysms and pseudoaneurysms. *Neurosurgery* 47:107-115, 2000.
26. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D: Long-term angiographic recurrences selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 34:1398-1403, 2003.
27. Serbinenko FA: Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg*. 41:125-145, 1974.
28. Shanno GB, Armonda RA, Benitez RP, Rosenwasser RH: Assessment of acutely unsuccessful attempts at detachable coiling in intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 48:1066-1074, 2001.
29. Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel GJ, Wijnalda D: Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology*. 227:720-724, 2003.
30. Turjman F, Massoud TF, Sayre J, Vinuela F: Predictors of aneurysmal occlusion in the period immediately after endovascular treatment with detachable coils: A multivariate analysis. *AJNR Am J Neuroradiology* 19:1645-1651,1998.
31. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J III, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, et al, for the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003; 362: 103-110.

Обзор ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ИГЛЕНАТА ЕЛЕКТРОМИОГРАФИЯ НА ПАРАВЕРТЕБРАЛНАТА МУСКУЛАТУРА ЗА ЛОКАЛИЗИРАНЕ УВРЕДАТА НА СПИНАЛНИТЕ КОРЕНЧЕТА

П. Цветанов¹, И. Миланов², Р. Русев³

¹Катедра Неврология и неврохирургия, Университетска болница, Медицински университет-Плевен

²Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум", София

³Сектор по клинична неврофизиология, Университетска болница, Медицински университет-Плевен

SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF NEEDLE ELECTROMYOGRAPHY IN PARAVERTEBRAL MUSCLES FOR LOCALIZATION OF SPINAL ROOT LESIONS

P. Tzvetanov, I. Milanov, R. T. Rousseff

Electromyography (EMG) has proven to be a valuable tool in clinical efforts to evaluate back function and dysfunction. The localization of spinal root lesion has important clinical meaning having in mind negative results from the other examination, such as neuroimaging. All other spinal root examinations reveal only structural changes in contrast to EMG predicting the functional outcome. Invasive EMG of the paraspinal muscles is useful in clinical and research settings. No technique for localization of the needle in specific fascicles has been validated.

The aim of this review of literature is to analyze the diagnostic value of published techniques and to suggest the appropriate, approachable and validated algorithm for needle EMG of paraspinal muscles.

KEY WORDS: radiculopathy, electromyography, multifidus

РЕЗЮМЕ

Електромиографското изследване (ЕМГ) има сигнификантни диагностични и прогностични възможности при заболявания на гръбнака. За разлика от останалите методи, които откриват предимно структурни промени, ЕМГ изследване може да установи и прогнозира функционалния дефицит в резултат от увредата.

Локализацията на нивото на коренчевата увреда има важно клинично значение, но честотата на негативните резултати при рутинните изследвания (например невроизобразяващите) е относително висока. Инвазивната ЕМГ на паравертебралната мускулатура е полезна в научен и практически аспект. На този етап обаче не е установена валидна и достоверна електромиографска техника за локализиране нивата на коренчева увреда.

Цел на настоящия обзор е да се анализират диагностичните възможности на публикуваните техники за определяне локализацията на коренчевата увреда и се предложи подходящ, приложим и с доказана достоверност алгоритъм за иглена ЕМГ на паравертебралната мускулатура.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: радикулопатия, електромиография, мултифидус

За първи път в далечната 1938 година D. Denpy-Brown, J.V. Penningaker (6) публикуват своите резултати за клиничното приложение на иглената електромиография (ЕМГ). Значението на иглената ЕМГ за диагностика на компресивните коренчеви увреди е установено от P.A. Shea и съавт. (20). Авторите описват 60 болни с хирургически верифицирана дискова херния, при които

е намирано съвпадение на електромиографската и клинична диагноза в 90% от случаите. При сравнение на находките от ЕМГ изследване с тези от паралелно провежда на контрастна миелография е установявано съвпадение в 87,3%.

A.A. Marinacci съобщава за 71 пациента с лумбосакрална дискова херния, при които е установявано съвпадение на електромиографската и оперативна находка в 94,3% (по 17). В. Knutsson и съавт. (17) описват електромиографската находка при 57 болни с дискова херния на ниво L4-L5 и установяват постоперативно съвпадение с находката от иглената ЕМГ в 92,9%.

При иглена ЕМГ на здрав мускул в покой не се установява електрическа активност, както визуално така и акустично. В случай, че скелетната мускулатура се генерира (например при компресия на спинален корен) в изследвания мускул се наблюдават абнормни акционни потенциали. Средно три седмици след коренчевата увреда в генерирания мускул е възможно да се открият фибрилации (17). Тази спонтанна абнормна активност се изобразява като монофазни или бифазни спайкове или остри вълни. Те се повтарят ритмично и имат своеобразен високочестотен звук (17, 18).

За да се локализира чрез иглена ЕМГ нивото на коренчевата увреда е необходимо да се установи генерация в мускулите инервирани от засегнатото коренче и отсъствие на такава във всички останали мускули. Тъй като повечето мускули се инервират от няколко спинални корени, то е задължително да се изследват всички мускули, които се инервират от засегнатия корен (9, 17).

Електромиографските белези на остра генерация (фибрилации или позитивни остри вълни) се установяват най-рано в параспиналната мускулатура, средно между първа и втора седмица от началото на коренчевата увреда (17,18). В останалите мускули подобни промени се откриват по-късно, в проксималната мускулатура в периода между втора до пета седмица и не по-рано от шеста седмица за дисталната мускулатура (17).

Установяването на остри генерационни промени в засегнатите мускули не е единствен диагностичен критерий за наличие на коренчева лезия. Така напр. редуцираният рекуитмънт е изключително полезен и ранен електромиографски белег и корелира с тежестта на аксоналната дегенерация на нервните влакна (7, 14, 16). Проследяването на промяната на електромиографските параметри във времето е от особена важност, особено при отсъствие на фибрилации в острата фаза. Появата на полифазни потенциали, които са резултат от настъпващата реинервация и реорганизация на двигателните единици, се наблюдава обикновено след десета седмица. Съвместното анализиране на подострите/хронични електромиографски промени и специфичните белези на остра коренчева лезия, сигнификантно увеличава диагностичната стойност на иглената ЕМГ за локализи-

ране нивото на увредата (17, 18, 20).

Промените в параспиналните мускули не само възникват с около седмица по-рано от тези в проксималните и дистални мускулите, но често са единствена проява на коренчева увреда (5, 17). Комбинацията от генервационни промени в параспиналните мускули (инервирани от загните първични клонове) и едновременно с това на нормални сетивни акционни потенциали, записани от съответстващите на изследваните коренчета периферни нерви, е сигурно доказателство за наличие на проксимално разположена от спиналния ганглий коренчева лезия (17).

Инервацията на повърхностно разположената параспинална мускулатура се характеризира с изразено сегментно припокриване и следователно установените в нея електромиографски промени не кореспондират с нивата на коренчевата увреда (2, 17, 18).

Сегментното представяне в дълбоката параспинална мускулатура на лумбалния регион е строго специфично, поради което изглената ЕМГ има добри диагностични възможности при определяне нивото на коренчева лезия (2, 8, 17). Паравертебралната мускулатура в шийния вертебрален сегмент имат ограничена сегментна специфичност и установените електромиографски промени не корелират със специфично ниво на коренчево засягане (1, 3, 17).

За разлика от мускулите на долните крайници, които се инервират от повече от едно спинално коренче (Табл. 1), *m. multifidus* има унисегментна инервация (2). Поради тази анатомична особеност, изглената електромиография на *m. multifidus* е от особена важност за точното топографско определяне на коренчевата лезия (2).

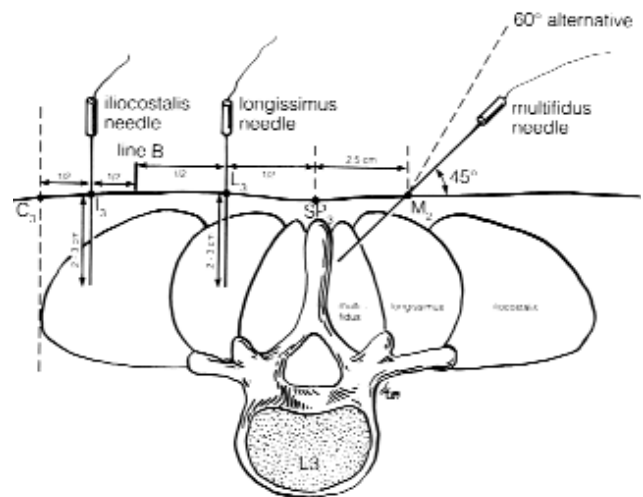
Публикувани са различни техники за изглена ЕМГ на *m. multifidus*. Така напр. E.W. Johnson (13) установява, че при инсерция на иглата на 2 до 3 cm от срединната линия на гръбнака и в дълбочина от 3 cm се регистрират потенциали само от едно единствено коренче. В. Knuttson (17) съобщава, че инсерцията в интервертебралните пространства е специфична за разположеното едно ниво по-нагоре спинално коренче. L.P. Brady и съвм. (5) на основата на многобройни опити заключават, че S1 коренче инервира "m. erector spinae точно над сакрума".

Някои автори обаче имат противоположно становище (2, 9, 10, 14). Те смятат, че изглената ЕМГ на *m. multifidus* няма добри диагностични възможности за локализиране на коренчевата увреда. Основание за това е обстоятелството, че при пълно прекъсване на гръбначния мозък е намирана волева активност в участъци от параспиналните мускули, разположени най-малко на 6 сегмента под нивото на медуларната лезия (2, 10). Според J. Kimura (14) в *m. multifidus* също има известно сегментно припокриване, поради което е невъзможно точно топографско определяне на увредата. J. Goodgold (9) предупреждава, че при несръчно изследване на параспиналните мускули има опасност иглата да попадне в субаракноидното пространство.

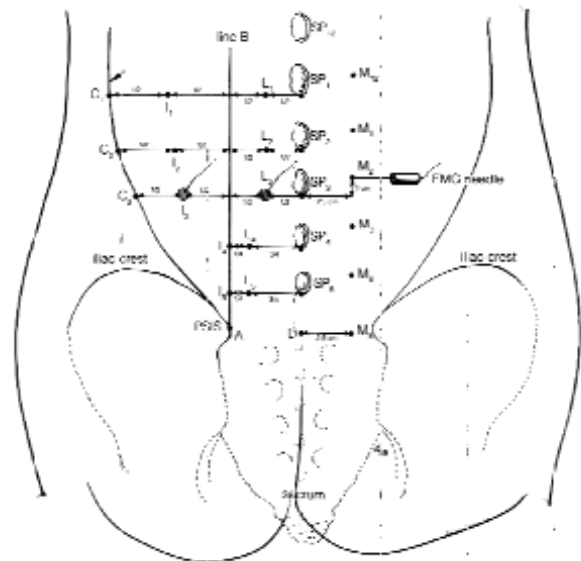
Предлагат се редица електромиографски методики за изследване на параспиналната мускулатура. J.M Morris и съвм. (19) използват костни маркери и определена дълбочина на инсерциите в параспиналната мускулатура, но без положителен резултат. В. Jonsson, F. Reichmann (11) провеждат флуороскопско изследване с въглероден окис (по-късните изследвания показват, че въглеродният окис не се разпространява равномерно в дълбоките части на паравертебралната мускулатура) и заключават, че "палпацията на костните структури на гръба не дава достатъчна достоверна информация за локализация на коренчевата увреда" (10). Подобни негативни резу-

лтати има и проучването на S.R. Kang (15), проведено на основата на контрастна рентгенография на дълбоката паравертебрална мускулатура, което също не е лишено от технически недостатъци.

В предложената от F.P. Valencia, R.R. Monro (21) техника за изследване на паравертебралната мускулатура се използват костни маркери за определяне мястото за инсерцията на иглата. При изследването на *multifidus* иглата трябва да е насочена медиално и краниално на 45° срещу съответния бодлест израстък, за който са захванати неговите фасцикули (Фиг. 1). Местоположението *m. iliocostalis et longissimus* се установява чрез палпиране на *spina iliaca posterior superior* и латералния край на *m. erector spinae*, като иглата се вкарва перпендикулярно на



Фиг. 1 Напречен разрез на паравертебралната мускулатура на нивото на трети лумбален прешлен (в дясно е представена техника за инсерция в *m. multifidus*, в ляво за *m. longissimus* и *m. iliocostalis*). Обобщен алгоритъм за локализиране на коренчевата увреда и обяснение на използваните означения са представени на Табл. 2.



Фиг. 2 Заден изглед на лумбалния сегмент на гръбнака и прилежащата паравертебрална мускулатура (в дясно е показана техника за инсерция в *m. multifidus*, в ляво за *m. longissimus* и *m. iliocostalis*). Обобщен алгоритъм за локализиране на коренчевата увреда и обяснение на използваните означения са представени на Табл. 2.

Табл. 1 Електромиографска локализация на лезията на лумбосакралните коренчета чрез излена електромиография на проксимални и дистални мускули

Изследван мускул съответното коренче	Коренчева инервация	Степен на генервация при лезия на		
		LIV	LV	S1
Quadriceps femoris	LIV	+++	-	-
Tibialis anterior	LIV, LV	++	+++	-
Extensor hallucis longus				
Peroneus longus	LIV, LV	+	++	-
Gastrocnemius /латерална глава/	LV, (S1)	-	+++	(+)
Gastrocnemius /медиална глава/	(LV), S1		(+)	+++
Soleus	S1	-	-	+++

Табл. 2 Обобщен алгоритъм за локализиране на коренчевата увреда чрез излена електромиография на паравертебралната мускулатура

1. Пациентът е легнал по очи, палпира се и се маркира долният край на processus spinosus (SPs) от L1 до L5 (SP1-SP5 на Фиг. 1);
2. Палпира се и се маркира spina iliaca posterior superior (PSIS) (А на Фиг. 1). Прекарва се линия от PSIS успоредна на SPs в каудално направление (В);
3. Палпира се и се маркира латералният ръб на M. erector spinae на три нива от L1 до L3 SPs (C1-C3);
4. Multifidus на ниво T12 до L4: Измерват се 2,5 cm латерално от всеки SP маркер и 1 cm в краниална посока (M12-M4). Излата се насочва медиално под ъгъл от 45° към повърхността и вкарва внимателно до усещане на контакт с периостеума. В случай на неосъществен контакт на 3,5 cm излата се издърпва към повърхността и се вкарва по-дълбоко (не повече от 5 cm) под ъгъл от 60° (Фиг. 2);
5. Multifidus на ниво L5: Маркира се мястото по средата между двете PSIS (D). Измерват се 2,5 cm латерално от тази точка (M5) и излата се насочва медиално под ъгъл от 45° до достигане на периостеума, след което леко се отдръпва;
6. M. Longissimus на нива L1 до L3: Излата се вкарва в средната точка между PSIS и съответните SP (L1-L3) на дълбочина от 2 до 3 cm перпендикулярно на повърхността на кожата;
7. M. Longissimus на нива L4 до L5: Излата се вкарва в точката намираща се на 3/4 разстояние от съответните PS в посока към PSIS (L4-L5) на дълбочина 2 до 3 cm перпендикулярно на повърхността (3 cm са препоръчителни при дебели пациенти);
8. M. Intercostalis на нива от L1 до L3: Излата се поставя по средата между латералния край на M. erector spinae и PSIS (I1-I3), като се насочва перпендикулярно на повърхността на дълбочина от 2 до 3 cm;
9. M. Intercostalis на нива от L4 до L5: Излата се поставя на линията на PSIS на нивото на L4 или L5 (I4-I5), като се вкарва 2 до 3 cm перпендикулярно на кожата.

повърхността на кожата (Фиг. 2).

Важна стъпка в изучаването на анатомичните особености на параспиналната мускулатура са проучванията на N. Bogduk и съавт. (4). Техните опити недвусмислено показват, че за разлика от m. longissimus и m. iliocostalis, които имат комплексна коренчева инервация, влакната на m. multifidus се инервират монорадикулярно от разположените едно ниво по-ниско от съответните боглести израствъци коренчеви нерви (4).

J. Andrew и съавт. (2) на основа на многобройни опити върху трупове предлагат най-издържаната в анатомично отношение и лесно изпълнима методика за определяне нивата на коренчева генервация в лумбалната параспинална мускулатура. В обобщен вид тя е представена на Табл. 2.

В заключение, за разлика от цервикалната паравертебрална мускулатура, фасцикулите на лумбалната мускулатура и по-специално m. multifidus имат монорадикулярна унилатерална инервация. Съществуват определени костни маркери, чрез които може да се определи нивото на коренчевата увреда. Изследването на лумбалната паравертебрална мускулатура е от изключителна важност, тъй като установените генервационни промени са ранен, а понякога и единствен белег на коренчева увреда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersson, B.J.G., Jonsson, B., Ortengren, R. Myoelectric activity in individual lumbar erectae spinae muscles in sitting. A study with surface and wire electrodes. *Scan J Rehab Med*, 1974, 3, 91-108.
2. Andrew, J., Moffroid, M., Henry, Sh. A technique for needle localization in paraspinal muscles with cadaveric confirmation. *Muscle & Nerve*, 1991, 521-526.
3. Andersson, B.J.G., Ortengren, R., Schultz, A. Annalysis in measurement of the load to the lumbar spine during work at a table. *J Biomech*, 1980, 13,513-520.
4. Bogduk, N. An appraisal of anatomy of the human lumbar erector spina. *J Anat* 1980, 131, 525-540.
5. Brady, L.P., Parker, L.B., Vaughen, J. An evaluation of the electromyogram in diagnosis of lumbar disc lesions. *J Br J Sci* 1969, 51, 549-547.
6. Denny-Brown, D., Pennybacker, J.B. Fibrillation and fasciculation in voluntary muscles. *Brain* 1938, 61, 311-334.
7. Flor, H., Haag, G., Turk, D.C. Long-term efficacy of EMG biofeedback for chronic rheumatic back pain. *Pain*, 1986, 27, 195-202.
8. Floyd, W.F., Silver, P.H. The function of the erector spinae muscles in certain movements and postures in man. *J Physiol* 1955, 129, 184-203.
9. Goodgold, J., Ebersteinn, A. Electrodiagnosis of Neuromuscular Disease, 3rd Ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1983, 214.
10. Gough, J.G., Koepke, G.H. Electromyographic determination of motor root levels in erector spinae muscles. *Arch Phys Med Rehab* 1966, 47, 9-11.
11. Jonsson B. The function of individual muscle in the lumbar part of the spinae muscles. *Electromyography* 1970, 10, 5-21.
12. Jonsson, B., Reichmann, F. Radiologic control in the insertion of EMG electrodes in the lumbar part of the erector spinae muscles. *V Anat Entwickl-Gesh* 1970, 130, 192-206.
13. Johnson, E.W., Melvin, J.L. Value of electromyography in lumbar radiculopathy. *Arch Phys Med* 1971, 52, 239-243.
14. Kahri, B.O., Jitedra, B., McQuillen, M.P. Correlation of electromyography with computer tomography in evaluation of lower back pain. *Arch Neurol* 1984, 41, 594-597.
15. Kang Suck Rin. Myography of multifidus muscle. *Acta Radiol* 1962, 57, 272-279.
16. Kimura, J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Philadelphia, F.A. Davis Co, 1983, 457.
17. Knuttson, B. Comaparative value of electromyographic myographic and clini-

- cal-neurological examination in the diagnosis of lumbar root compression syndrome. *Acta Orthop Scand* 1961, 42.
18. Mills, K.R. The basis of electromyography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76, 32-35.
19. Morris, J.M., Benner, G., Lucas, D.B. An electromyographic study of intrinsic muscles of the back in man. *J Anat* 1962, 96, 509-520.
20. Shea, P.A., Woods, W.W., Werden, D.H. Electromyography in the diagnosis of nerve root compression syndrome. *Arch Neurol Psychiatry*, 1950, 64, 93-41.
21. Valencia, F.P., Munroe, R.R. An electromyographic study of the lumbar multifidus in men. *E.lectroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985, 25, 205-221.

Адрес за кореспонденция:

Плевен 5800, ул. "Г. Кочев" 8А,

Университетска болница,

Катедра по Неврология и Неврохирургия

Д-р Пламен Цветанов Георгиев

Тел.: +35964835242,

e-mail: tzvetanovplamen@hotmail.com

Обзор ЦЕРВИКАЛНА СТЕНОЗА НА ВЕРТЕБРАЛНИЯ КАНАЛ: ДИАГНОЗА И ПОВЕДЕНИЕ

П. Цветанов¹, И. Миланов², С. Няголова³, И. Вълков¹

¹Катедра Неврология и неврохирургия, Университетска болница, Медицински университет-Плевен

²Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "СВ. Наум", София

³Катедра по рентгенология, Университетска болница, Лаборатория за магнитно-резонансно изследване, Медицински университет-Плевен

SUMMARY

CERVICAL SPINAL STENOSIS - DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

P. Tzvetanov, I. Milanov, S. Niagulova, I. Volkov

As in the lumbar region, cervical disc and degenerative disease is responsible for abnormalities of the motion of the spine. From maturity to old age this process of degeneration occurs spontaneously. Towards the younger end of the spectrum acute cervical disc derangements occur as a result of the well-established degenerative changes which take place in the intervertebral disc while at the older end of the spectrum, subsequent to disc degeneration and disc space narrowing a disproportionate amount of motion segment load is taken by the anterior intervertebral syndesmoses and posterior synovial joints. Therefore while in the young the acute lateral disc derangement tends to narrow the exits of cervical roots the more widespread degenerative process in the elderly can affect both nerve root, spinal cord itself, vertebral artery, and any combination thereof.

The item of this review is to summarize the knowledge concerning causation, symptoms and the appropriate management in acute and chronic lesions of cervical spine and intervertebral discs.

KEY WORDS: cervical radiculopathy, stenosis, and electromyography

РЕЗЮМЕ

Подобно на лумбалния регион, дегенеративните промени на цервикалните междупрешленни дискове са отговорни за промяна в подвижността на гръбначния стълб. От съзряването до късна възраст тези процеси протичат спонтанно, като следват своя естествен ход. За разлика от младата възраст, когато се засягат най-вече интервертебралните дискове, в късната възраст по-чести са предната интервертебрална синдесмоза и промените в задните синовиални стави. Ето защо, ако в млада възраст острата латералната увреда на интервертебралните дискове води до компресия предимно на цервикалните спинални коренчета, то в по-късна възраст разпространеният дегенеративен процес може да увреди (отделно или в комбинация) освен коренчета, гръбначния мозък и вертебралните артерии.

Цел на настоящия обзор е да се обобщят знанията относно етиологията, клиничната симптоматика и не-

обходимото поведение при остри и хронични увреди на цервикалните прешлени и интервертебрални дискове.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: цервикална радикулопатия, стеноза, електромиография

ЕТИОЛОГИЯ

Значението на "травмата" за възникване на промени в цервикалните дискове или дегенеративни промени на гръбнака е противоречиво. За разлика от някои необичайни ситуации със значим дисков пролапс в незрели индивиди (ювенилен дисков синдром), когато протрузията на nucleus pulposus е съставен от твърде мек и желатинозен материал, при възрастни индивиди той е дегенеративно променен и е с изразена плътност (6, 7).

Независимо от несъмнената роля на дегенеративните процеси за възникване на дискова протрузия, редица пациенти свързват настъпилата лезия на цервикалните дискове с травматичен момент. Степената на травмата може да варира от рязко извиване на главата до тежка "камишчна" увреда на гръбнака (Фиг. 1). Също така, цервикалният и лумбалният отдел са значимо по-подвижни от ригидния торакален отдел и това според мнозина автори е предразполагащ фактор за по-честа увреда в тези региони. От груга страна изразената лордоза на тези гръбначни отделни (за разлика от торакалната кифоза) също предполага по-честа увреда на интервертебралните дискове (7).

Опитите на експертите по биомеханика отричат водещата роля на травмата за увреда на цервикалните дискове (6, 8). При проведените опити с трупове се установява, че екстремната компресия или флексия на прешлените първоначално води до увреда на костно ниво (13), като фрактурите предхождат лезията на интервертебралните дискове (13). Счита се, че комбинацията от компресия, флексия и ротация могат да доведат до разкъсване на ануларните влакна (1), въпреки че доказателствата за това не са особено убедителни. На този етап със сигурност е установено, че естественият процес на дегенерация на дисковете, съчетан с ежедневната активност е галеч по-важен в патогенетично отношение от острата травма (1). При идиопатична сколиоза (12), компютърната томография (при клинично здрави доброволци) показва изменения в 30-40% от случаите. Този процент може да се окаже още по-висок при провеждане на магнитно-резонансна томография (МРТ)

(14, 15). Клиничното проследяване показва, че появата на остра неврологична симптоматика не винаги корелира със съществени промени установени от невроизобразяващите методи (12, 14, 15). Коя е причината за лезията на цервикалните дискове при тези болни и какво е естеството на промените предизвикали клиничните симптоми остава неразгадан въпрос?

ОСТРА ЛЕЗИЯ НА ЦЕРВИКАЛНИТЕ ДИСКОВЕ

Обичайните симптоми са наличие на дискомфорт в шийната област и ригидност на паравертебралната цервикална мускулатура. Тъй като лезиите на цервикалните дискове са локализирани предимно в долните отдели на цервикалния сегмент (С6-С6 и С6-С7), усещането за дискомфорт може да е локализирано по-ниско от цервикалния отдел. Изразеният латерален дисков пролапс обикновено се придружава от типична радикуларна симптоматика, подобно на лумбалната увреда, но умерената протрузия може да се съпровожда само от болка в рамото, без типичното разпространение на болката по хода на съответния дерматом. Окципиталното главоболуе е непостоянен симптом, който трудно може да се обясни с ангажиране на нервни структури, въпреки че е възможно засягане и на окципиталните нерви. Много по-вероятно е дискомфорт да се дължи на спазъм на паравертебралната мускулатура, който води до предпазно имобилизиране на засегнатия подвижен сегмент на гръбнака (3).

Ако степенята на дисковия пролапс е достатъчна да се засегне функцията на съответното коренче, може да се наблюдава загуба на рефлеси или намален усет за болка в съответния дерматом. Хроничната увреда може да се съпровожда от амиотрофични промени и други белези на увреда на периферния двигателен неврон – мускулна слабост, фасцикулации и т.н. (4).

Когато степенята на дисковия пролапс не е достатъчна да предизвика радикуларна увреда е невъзможно да се определи специфичното ниво на увреда, въпреки че напрежението в задния анулус и задния надлъжен лигамент може да провокира мускулен спазъм. При огледа на шийния отдел може да се установи изглаждане на шийната лордоза, докато наблюдението в латерален план често показва снижение на интервертебралните пространства. Неврорентгенологичното изследване в тези случаи обикновено не показва специфични промени, които могат да се свържат с дисков пролапс. В това отношение провеждането на излена електромиография е особено информативно в диагностичен и прогностичен аспект (4).

Поради това, че няма обективни рентгенологични симптоми, клиничното изследване остава водещо в диагностиката на цервикалната дискова херния. Освен повишения тонус на паравертебралната мускулатура, друг важен клиничен симптом е ограничението в обема на пасивните движения в шийния сегмент на гръбнака. Това ограничение не е специфично само в една определена посока, тъй като паравертебралната мускулатура остава постоянно напрегната при движение на главата, в която и да е посока (3).

Тъй като в повечето случаи се засягат цервикалните дискове на нива С5/6 или С6/7, по-рядко на ниво С4/5 и изключително рядко на ниво С3/4 и С7/Т1 е задължителна внимателната клинична преценка на състоянието на спиналните коренчета. Радикулопатия С6 (предизвикана от дискова херния С5/6) се съпровожда от радикуларна болка по хода на ръката до китката и мускулна слабост при флексия на предмишницата и китката. Бицепсови-

ят и супинаторният рефлекс са отслабени или липсващи, като едновременно с това се установява хипестезия или анестезия по латералната повърхност на предмишницата. При С7 радикулопатия (съпровожда увредата на диска между С6/7 прешлен) се наблюдава ирадираща болка към средния пръст и едновременно с това слабост на флексията и екстензията на китката. Трицепсовият рефлекс обикновено е отслабен, въпреки че амиотрофични промени в трицепсовата мускулатура се наблюдават твърде рядко. Увредата на С5 корен (лезия на интервертебралния С4/5 диск) се съпровожда от болка в рамото и мишницата, а мускулна слабост може да се намери в делтоидния мускул, супра- и инфраспиналната мускулатура (затруднена начална абдукция на мишницата). Хипестезията е в областта на рамото. Увредата на С7/Т1 диск, при което се засяга С8 спинален корен, се съпровожда от болка по медиалната страна на предмишницата до малкия пръст и мускулна слабост на флексорите и екстензорите на пръстите (3).

Не бива да се забравя (3), че подобно на лумбалния сегмент (9, 14), масивните централни дискови хернии могат да предизвикат тетрапарези и уринарна ретенция, без изразена радикуларна симптоматика. В този случай навременното неврорентгенологично изследване и хирургична декомпресия са от изключителна важност.

ДЕГЕНЕРАТИВНИ СТЕНОТИЧНИ ПРОМЕНИ В ЦЕРВИКАЛНИЯ ОТДЕЛ

Фораминалната или централна стеноза на вертебралния канал, дължаща се на дегенеративна спондилоза е бавно прогресиращо заболяване, което често се предхожда от интермитиращ цервикален дискомфорт с радикулопатия (унилатерална или билатерална), миелопатия или и от двете (5). В крайния стадий, при наличие на радикулопатия и миелопатия (Фиг. 2) се оформя клиничната картина на увреда на периферния двигателен неврон за горни крайници и лезия на централния двигателен неврон за долни крайници.

Клиничните изяви на дегенеративните изменения в цервикалната област в повечето случаи обаче не са манифестни. Причината за разнородните клинични симптоми е постепенният ход на развитие на дегенеративната стеноза (за разлика от острия дисков пролапс). Това дава възможност на нервните структури да се приспособят към новите условия, така че дори тежката стеноза може да не се придружава от изразени неврологични симптоми. В 10% от случаите цервикалната стеноза се придружава от лумбална стеноза и в тези случаи се откриват симптоми на лезия на периферния двигателен неврон и за долни крайници (3). Нещо повече, тъй като гръбначномозъчните сегменти са разположени по-високо от съответстващите им прешлени, то обективна неврологична симптоматика отговаряща на увреда на периферен и централен двигателен неврон може да бъде установена на различни нива. При наличие на миелопатия в долните крайници може да се наблюдава хиперрефлексия, клонус и екстензорни плантарни рефлеси. Важно е да се отбележи, че в 10% от случаите се установяват сфинктерни разстройства, които са по-чести при мъжете. При напредналите увреди се наблюдава спастична походка и увреда на периферния двигателен неврон за горни крайници (3). В около 20% от случаите се наблюдават симптоми на веретebro-базиларна съдова недостатъчност - световъртеж, преходна загуба на съзнание, при определени движения в цервикалния сегмент. Тези симптоми се дължат на стенозиране на трансверзални-



Фиг. 1 Масивен травматичен дисков пролапс с изразена компресия на гръбначния мозък предизвикани от фрактура на С6 прешлен.

те отвори, през които преминават вертебралните артерии, но при възрастни болни е трудно да се прецени до колко това се дължи на стеноза на костния канал или на атеросклеротични плаки на вертебралните артерии или на двете заедно (11). В 20% от случаите стенозата е на няколко нива, което прави клиничната картина още многообразна и сложна (8).

ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА НЕВРОИЗОБРАЗЯВАЩИТЕ МЕТОДИКИ ПРИ ЦЕРВИКАЛНИ ЛЕЗИИ

Повечето автори смятат, че основната цел на невроизобразяващите методики при цервикални лезии не се състои в това да се постави точна етиологична диагноза. Такава е възможна само след прецизно клинично изследване, а ролята на невроизобразяващите техники е да потвърдят или отхвърлят първоначалната клинична диагноза.

От друга страна тези методики имат значение за оценка състоянието на съседните клинично незасегнати сегменти на гръбнака. Това е от особена важност за болните, при които се обсъжда хирургична декомпресия на коренчетата (10). Така например, ако при даден пациент се установи дискова херния на ниво С5/6, то наличието на подобни промени на противоположната страна на ниво С6/7, налага да се преосмисли необходимостта и ефективността от евентуална декомпресия. Подобни са и случаите, при които е налице дискова херния С5/6, но заедно с това и дискови хернии на по-високи или по-ниски нива (12).

Като се има предвид, че в 20% от случаите на цервикална стеноза се открива и лумбална стеноза, то МРТ изследване на гръбнака по цялото му протежение е от изключителна важност (14).

Установяването на пълен блок на пасажа на контрастната материя при миелография е показание за незабавна хирургична интервенция, поради опасност от развитие на сфинктерни разстройства или възпалителни промени в гръбначния мозък, последвани от оток и развитие на тетрапарезия (10).

В заключение, провеждането на прецизно неврорентгенологично изследване следва да се извършва при потен-



Фиг. 2 МРТ промени в миелона (С4-С5-С6) в резултат на спондилозна шийна миелопатия.

циалните кандидати за хирургична интервенция и при пациенти с упорити и неповлияващи се от провежданата консервативна терапия болки, с оглед изясняване естеството на предизвикващия тежката неврологична симптоматика процес. Острата цервикална лезия, която е по-характерна за младата възраст се съпровожда от специфична клинична картина, която я отличава от хроничните дегенеративни процеси водещи до стеноза на вертебралния канал и спондилозна шийна миелопатия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams, M.A., Hutton, W.C. Gradual disc prolapse. Spine 1985, 10, 524-531.
2. Dickson, R.A. Scoliosis in the community. Br Med J 1983, 286, 615-618.
3. Dickson, R.A. Mini-symposium: cervical disc and degenerative disease. Clinical diagnosis. Current Orthopaedics 1990, 4, 3-8.
4. Eisen, A., Hoirsch, M. The electrodiagnostic evaluation of spinal root lesion. Spine 1983, 8, 98-106.
5. Herkowitz, H.N. The surgical management of cervical spondylotic radiculopathy and myelopathy. Clin Orthop 1989, 239, 94-108.
6. Hicks, M., Boas, R. Chronic back pain. Raven Press, New York, 1982.
7. Kurupath, R., William, J., Litchy, W., Michael, O., Fallon, Kurland, L. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. Brain 1994, 117, 325-335.
8. Nachemson, A. Recent advances in the treatment of low back pain. Int Orthop 1985, 9, 1-10.
9. Nachemson, A. Advances in lower back pain. Clin Orthop 1985, 200, 266-278.
10. Partanen, J., Partanen, K., Oikarinen, H., Niemitukia, L., Hernesniemi J. Preoperative electromyography and myelography in cervical root compression. Electromyography Clin Neurophysiol 1991, 31, 21-26.
11. Rosomoff, H.L., Fishbain, D., Rosomoff, R.S. Chronic cervical pain: radiology or brachialgia. Noninterventional treatment. Spine 1992, 17 (Suppl), 362-366.
12. Weisel, S.N., Tsour, N., Seffer, H.L., Citrin, C.M., Patronas, N. A study of computerised axial tomography. The incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. Spine 1984, 9, 549-552.
13. White, A.A., Panjabi, M.M. Clinical Biomechanics of the Spine. J. B. Lipincott, Philadelphia, 1978.
14. Wilberger, J.E., Pang, D. Syndrome of the incidental herniated lumbar disc. J Neurosurg 1983, 59, 137-141.
15. Wilson, D.W., Pezzuti, R.T., Place, J.N. Magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of cervical radiculopathy. Neurosurgery 1991, 29, 157-158.

Адрес за кореспонденция:

Плевен 5800, ул. "Г. Кочев" 8А,

Университетска болница,

Катедра по Неврология и Неврохирургия

Д-р Пламен Цветанов Георгиев

Тел.: +35964835242,

e-mail: tzvetanovplamen@hotmail.com

Обзор

МИНИМАЛНА ЧЕРНОДРОБНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ - ПАТОГЕНЕТИЧНИ, ДИАГНОСТИЧНИ И КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ

П. Атанасова¹, Н. Кръстева², К. Бахчеванов³, А. Михайлова³, Х. Паунова³,
А. Александров³, М. Костадинова³, Р. Масалджиева⁴

¹Клиника по неврология, Медицински Университет, Пловдив

²Клиника по гастроентерология, Медицински Университет, Пловдив

³Студентски научен кръжок по неврология, Медицински Университет, Пловдив

⁴Клиника по психиатрия, Медицински университет, Пловдив

SUMMARY

MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY PATHOGENETIC, DIAGNOSTIC AND CLINICAL ASPECTS

P. Atanassova, N. Krustev, K. Bahchevanov, A. Michajlova, H. Paunova, A. Alexandrov, M. Kostadinova, R. Masaldjieva

The term minimal hepatic encephalopathy (MHE) was proposed to identify patients with subtle manifestations of hepatic encephalopathy that are difficult to recognize. Traditionally the diagnosis MHE has been limited to patients with cirrhosis of the liver.

Currently available evidence from both biochemical measurements and from noninvasive techniques suggests that MHE results from neurotransmission failure. Major neurotransmitter systems in which abnormalities have been identified include glutamatergic, monoaminergic and opioid systems.

The diagnosis of MHE is based on neuropsychiatric and psychological evaluation but there is considerable debate about which tests should be used. Usually applied are computerized tests and short neuropsychological batteries. Clinical practice needs well-standartized and easy to use screening tests.

Because the syndrome of MHE has only recently been defined, it's clinical characteristics are poorly described. A common finding in most of the studies however, is impairment of visio-spacial functioning, attention and psychomotor speed.

The prognosis of MHE has recently been studied, and 30% of patients who showed signs of MHE went on to develop overt hepatic encephalopathy. The early identification of patients at initial phases of hepatic encephalopathy may improve their quality of life.

KEY WORDS: minimal hepatic encephalopathy, pathogenesis, diagnosis

РЕЗЮМЕ

Терминът минимална чернодробна енцефалопатия (МЧЕ) е предложен за идентифициране на пациенти с дискретни изяви на чернодробна енцефалопатия, които трудно да се разпознават. Традиционно диагнозата МЧЕ се ограничава до пациенти с цирроза.

Понастоящем от наличните данни от биохимичните изследвания и от неинвазивните техники се прави заключение, че МЧЕ е резултат от спад на невротрансмитерите. Най-големи абнормности се отчитат в глутаматергичната, моноаминергичната и опиоидната система.

Диагнозата МЧЕ се основава на невropsихиатрично и психологично изследване, но има сериозен дебат относно това кои тестове да се използват. Най-често използвани са компютъризирани тестове и кратки невropsихологични батареи. Клиничната практика се нуждае от

добре стандартизирани и лесни за приложение скринингови тестове.

Тъй като синдром МЧЕ бе идентифициран наскоро, неговите клинични характеристики са слабо описани. Обичайна находка в повечето проучвания са нарушенията в зрително пространственото функциониране, вниманието и скоростта на психомоториката.

Прогнозата на МЧЕ се изучава отскоро, 30% от пациентите, които показват симптоми на МЧЕ развиват впоследствие явна чернодробна енцефалопатия. Ранното идентифициране на пациенти в начална фаза на чернодробна енцефалопатия може да подобри тяхното качество на живот.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: минимална чернодробна енцефалопатия, патогенеза, диагноза

Методите на модерната медицина позволяват разпознаване на функционални отклонения преди появата на клинични симптоми. Идентифицирането на пациенти с минимална чернодробна енцефалопатия (МЧЕ) може да подобри тяхната прогноза с навременна лекарска намеса. В САЩ чернодробната цирроза е една от десетте най-чести причини за смърт въпреки трансплантацията, което акцентира проблема за МЧЕ при цирозите (15).

Терминът "субклинична" или „ранна“ чернодробна енцефалопатия (37) е критикуван от IX Световен конгрес по гастроентерология (1998 год.) (17) и заменен с друг: МЧЕ, която по-ясно подчертава сериозността на проблема: за когнитивния дефицит при клинично здрави пациенти с хронично чернодробно увреждане без лабораторно потвърдена чернодробна недостатъчност.

Повечето специалисти считат, че диагнозата МЧЕ е изключително важна – ключов въпрос за прогнозата на ЧЕ, но отчитат и редица несъответствия между значимите патофизиологични отклонения и отсъстващите клинични симптоми, които чакат своето обяснение. Клиницистите имат нужда да знаят още какво да правят с т.нар. „клинично здрави“ пациенти с абнормни лабораторни резултати за чернодробна дисфункция; как да идентифицират МЧЕ при рисковите пациенти и какви достъпни диагностични невropsихологични и неврофизиологични тестове да индицират за тази диагноза.

Във връзка с поставените въпроси настоящият информативен анализ спира вниманието на някои основни патогенетични, диагностични и клинични аспекти при МЧЕ.

ПАТОГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ

Патогенезата на чернодробната енцефалопатия (ЧЕ) е многофакторна. Основна роля се отнежда на натрупаните метаболитни токсини (азотни продукти) в мозъка, в резултат на нарушен чернодробен метаболизъм.

Азотните продукти произхождат от гастроинтестиналния тракт и през портокавални шънтове попадат в черния дроб, където нормално се метаболизират. При чернодробни заболявания те не се метаболизират добре, преминават кръвно-мозъчната бариера (ендомелни клетки на мозъчните капилляри) и акумулират в главния мозък. Морфологичните промени, намерени в мозъка на пациенти с чернодробна енцефалопатия се свързват най-често с астроцитоза от Алцхаймеров тип II. Близки до тези промени са тези, наблюдавани експериментално в култури на астроцити при амонячна експозиция. Астроцитите са мястото на амонячна детоксикация в мозъка, а ЧЕ се дължи на нарушена функция на астроцитната глия (3, 7).

Обсъждат се редица хипотези за произхода на ЧЕ

АМОНЯЧНАТА

Амонякът се образува в гастроинтестиналния тракт при бактериалното разграждане на амини, аминокиселини, пурина и урея. В черния дроб той се обезврежда като се превръща в глутамин и урея. При чернодробни заболявания и/или наличие на портокавален шънт, метаболизирането на амоняка е непълно и той достига до мозъка с кръвообръщението, където оказва своето токсично действие (4, 8).

ГАМК-ХИПОТЕЗАТА

ГАМК-индуцираната медиаторна инхибиция в ЦНС се модулира от ГАМК-рецепторите. На същите рецептори действат и ендегенните бензодиазепини. Basile and Jones (5) приемат, че с покачването на амоняка в ЦНС се засилва ГАМК-ергичната медиация. Увеличава се активността на агонистите на бензодиазепиновите рецептори и се нарушава баланса между глутамат и ГАМК-ергичната трансмисия. Съществуват и доказателства за участието на глутамат-ергичната система в генезата на ЧЕ. Повишеното ниво на амоняка води до намален синтез на глутамат и намалява възбудната глутаматна трансмисия.

ХИПОТЕЗА ЗА „ФАЛШИВИТЕ“ НЕВРОМЕДИАТОРИ

Промяната в аминокиселинния състав на плазмата също е патогенетичен фактор, който води до натрупване на „фалшиви“ невромедиатори в мозъка – тирозин, фенилаланин, валин, левцин и т.н. При пациентите с чернодробна цироза съотношението между разклонено-верижните аминокиселини и ароматните аминокиселини е понижено (6).

ХИПОТЕЗА ЗА МОНОАМИНИТЕ

Според тази хипотеза някои от ранните симптоми на ЧЕ се дължат на абнормно преобразуване на невромедиатора серотонин – продукт на аминокиселината триптофан. В ликвора на пациенти с ЧЕ са намерени високи нива на L-триптофан, на серотонин и MAO-основен ензим, разграждащ серотонина (36).

Отклонения са намерени и в ендегенната опиоидна система на пациенти с ЧЕ и портокавален шънт - повишени плазмени нива на метенкефалин, повишена концентрация на бетаендорфин (16, 49).

„МАНГАНОВА ХИПОТЕЗА“

От МРТ и аутопсионни материали на пациенти с ЧЕ е установено повишено отлагане на манган в базалните ганглии (39).

ДИАГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ

МЧЕ е диагноза на изключването (6, 7). Над 100 органични заболявания на мозъка могат да започнат с невропсихиатрични симптоми. Това са различни метаболитни нарушения, инфекции, мозъчно-съдови инциденти, дегенеративни заболявания, пространствозаемащи процеси и др.

Диагнозата ЧЕ традиционно е ограничена за пациенти със заболявания на черния дроб или с портосистемен шънт. Петстепенната скала на West Haven разделя ЧЕ на: МЧЕ, I, II, III и IV степен (11). Преди първия епизод или между отделните епизоди на ЧЕ мозъчната функция е субклинично увредена (9, 42). Тази увреда е сериозен диагностичен и социален проблем, тъй като между 57 и 70% от пациентите са с когнитивни нарушения (22, 44), които влошават качеството им на живот (19, 31, 40,46). При циротици с добра чернодробна функция (Child – A) заболяемостта от МЧЕ е с ниска честота (15%), а при тези с напреднала цироза (Child – B, C) - с ЧЕ са 50% до 80% от пациентите, но не е задължителна. В оригиналната модифицирана класификация на Child-Pugh в клас А чернодробна енцефалопатия липсва, а в клас В е почти задължителна, макар и лека. Освен тежестта на чернодробната дисфункция за ЧЕ рискови фактори са възрастта, употребата на алкохол, транслюгуларния интрахепатален портосистемен шънт (TIPS), спонтанните, вродените и хирургичните портосистемни шънтове, езофагеалните варици. Портосистемните шънтове са известен рисков фактор за ЧЕ, дори при липса на цироза (20).

Степената на мозъчната дисфункция при МЧЕ не може да се установи със стандартни клинични изследвания, а с чувствителни диагностични методи, които позволяват ранна диагноза при циротици с нормални лабораторни резултати за чернодробна функция. При наличие на спонтанни, широки порто-системни шънтове клиничната характеристика не може да изключи МЧЕ. Въпреки добрите функционални чернодробни параметри, тези пациенти развиват неврологични прояви на ЧЕ (33).

Диагнозата ЧЕ има 2 компонента:

1. Установяване на МЧЕ или клинично изявена ЧЕ с невропсихологични и неврофизиологични тестове
 2. Намиране на сигурни доказателства за хепатоцелуларна недостатъчност или порто-кавални шънтове
- Изключително важна е точната анамнеза за минали или настоящи чернодробни заболявания (фамилност, хепатотоксични фактори и др.), както и провеждането на детайлно физикално изследване.

Съвременните диагностични методи за МЧЕ се състоят от невропсихологични и неврофизиологични тестове.

Невропсихологичното изследване е най-добрият начин да се демонстрира когнитивният дефицит при МЧЕ. С него се цели ранното откриване без когнитивни и поведенчески нарушения (29). Повечето от получените данни са ограничени до ефекта на МЧЕ върху когнитивията (12). Най-манифестни при МЧЕ са нарушенията в тестовете за оценка на вниманието, в забавянето на скоростта на мисловния процес и на фината моторика (31, 52). Засягат се още паметта (53), перцепцията и конструктивният праксис (47). Понастоящем няма стандартна невропсихологична батарея от тестове за приложение в случай на МЧЕ. Повечето невропсихолози включват тестове за оценка на вниманието, изпълнителното функциониране, психомоторните способности

и скоростта на обработка на информацията. Подробно-то невропсихологично изследване изисква доста време и комплексна оценка от експерт-невропсихолог. Това затруднява рутинната практика и затова много изследователи предпочитат редуцирана оценка с ограничен брой тестове. Няма единно мнение в такава „кратка“ батарея колко такива тестове да се включат. Тестове, които отчитат търсените абнормности са Trial Making Test part A and B, Symbol Digit Modalities Test, Block Design и др. (52). Тези „бързи“ и „лесни“ тестове изключват необходимостта от експерт. Друга алтернатива са компютъризираните невропсихологични тестове (1). Един от тях е critical flicker frequency, с който се оценява степента на вижланица (25).

Едно немско проучване изследва с тестове за памет 45 циротици със степен 0 на ЧЕ, МЧЕ и 1 степен на ЧЕ. Пациентите с 0 степен на ЧЕ показват резултати близки до тези на контролите с изключение на два теста. Пациентите с МЧЕ и 1 степен на ЧЕ се представят по-зле от контролите във всички приложени тестове (53). Подробният анализ на резултатите сочи, че дефицитът на пациентите е по-скоро в сферата на вниманието и зрителната перцепция, отколкото в паметта. До подобни заключения достигат и други две проучвания. Thomas MA и съавт. (48) намират отклонения в изпънеността на психометрични тестове, отчитащи двигателното представяне и не отчитат промени в паметта. McSrea и съавт. (31) проучват 20 циротици (алкохолна генеза на цирозата) и 20 контроли и намират, че циротиците са със съхранена памет, но с дефицит във вниманието и двигателното представяне.

Неврофизиологичните тестове са по-обективни от невропсихологичните и по-малко зависими от възрастта и образованието. При редица пациенти с чернодробно заболяване се установяват значими неврофизиологични абнормности при отсъствие на нарушена чернодробна функция (13). Най-голямото предимство на неврофизиологичните тестове при серийни изследвания е отсъствието на ефекта на „заучаването“ на задачите, а най-големият им недостатък е, че не дават информация за поведението. Неврофизиологичната оценка е изключително ценна при диагностични проблеми. Например, при циротик с множество соматични заболявания, ниско образователно ниво и с когнитивни оплаквания е много трудно, дори е невъзможно, да се проведат психометрични тестове. В такъв случай нормалните показатели от предизвиканите потенциали (зрителни, слухови) могат да подкрепят теза, според която наличните „когнитивни“ нарушения не са в резултат на МЧЕ.

Електрофизиологичното изследване на пациенти с МЧЕ не е въведено рутинно. Електроенцефалографията може да покаже абнормности в ранните фази на ЧЕ, а в късните фази обикновено ЕЕГ е абнормна. ЕЕГ промените не са специфични, тъй като се установяват и при редица други дисметаболични енцефалопатии. Основната ЕЕГ находка е прогресивното двустранно и синхронно снижение на честотата на вълните и нарастване на амплитудите (35).

Със събитийно-свързаните предизвикани потенциали (по-специално Р300 вълната) при пациентите с ЧЕ се отчитат редица абнормности (27, 51).

Прилагането на зрителните и слуховите предизвикани потенциали засега има променлив успех при различните проучвания (28).

ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОЗА НА МЧЕ

Обичайният тест за диагноза на ЧЕ е количеството на измерения амоняк в артериална кръв. Измерването на амоняка във венозна кръв е без клинична стойност, защото венозната кръв е богата на амоняк, освобождаван от мускулите. Нивото на амоняка в артериална кръв често е повишено при пациенти с цироза. Съществува слаба корелация между степента на невропсихиатричните находки и нивата на амоняка в кръвта. При пациенти с нормално Р_n амонякът представлява само малка част от концентрациите на тоталния амоняк и причина за слабата диагностична и прогностична стойност на тоталната концентрация на амоняка за ЧЕ (4).

Ролята на съвременните *невроизобразяващи методи* в диагнозата на МЧЕ е неспецифична. Компютърната томография при ЧЕ се използва само с диференциално-диагностична цел. При пациентите с цироза без клинични данни за чернодробна енцефалопатия МРТ установява на T1 симетрични високоинтензивни абнормности в палидум, nucleus dentatus и substantia nigra (3). Тези находки стават по-явни с напредването на чернодробната увреда и могат да регресират след чернодробна трансплантация. Някои ги свързват с акумулирането на манган в мозъчното вещество (17). Магнитнорезонансната спектроскопия и позитронно емисионната томография също установяват находки в базалните ганглии, но връзката на тези находки с ЧЕ е с недоказана значимост.

КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ

Не съществуват специфични клинични и лабораторни тестове с диагностична стойност за ЧЕ. Установяването на клинични белези за чернодробно заболяване и изключването на други причини за енцефалопатия са тези, които подпомагат диагнозата.

Най-честите клинични прояви, които могат да се асоциират с ЧЕ са хепатоцелуларната жълтеница, асцит, хеморагичната диатеза, дилатирани вени на абдоминалната стена, палмарен еритем, телеангиектазии и др. От лабораторните тестове това са: хипоалбуминемия и удължено протромбиново време (нарушена синтезна функция на черния дроб) плюс данни за хронично чернодробно заболяване (ALT, AST, ALP, GGT, PLT и др). Повишеното плазмено ниво на амоняк слабо корелира със степента на ЧЕ. С КТ не може да се постави диагноза ЧЕ. МРТ открива характерни промени в главния мозък на пациенти с цироза (24).

Началните клинични прояви на ЧЕ са дискретни психиатрични и поведенчески нарушения. Психомоторното забавяне, като един от първите симптоми на ЧЕ при циротиците е по-головимо от близките на пациента, отколкото от невролога. Свързва се с леки интелектуални нарушения, вследствие увреда в челните, париеталните и темпоралните дялове на мозъка. Първоначално възникващият интелектуален дефицит се маскира от сравнително запазени вербални способности (18, 42).

Дори при пациентите, които на пръв поглед са без отклонения в неврологичния статус, се установяват дискретни екстрапирамидни или церебеларни симптоми при подробен неврологичен преглед (26, 45). Манифестните случаи наподобяват паркинсонова болест – брадикимия, монотонен или дизартричен говор, брадикинезия. Статичният тремор и ригидно повишеният мускулен тонус са обичайни находки (23, 43). Тези симптоми са дори по-чести от астериксът (flapping tremor), който се счита за най-честото двигателно нарушение при ЧЕ.

Наличието на астериксис не е патогномонично за ЧЕ. Той може да се регистрира и при хипоксия, уремия, сърдечна недостатъчност, предозиране със седативни средства и т.н.

Не може да се препоръча скрининг на всички циротици поради липсата на стандартизирани тестове за диагноза и противоречивите мнения за ефекта от проведена терапия за минимални когнитивни нарушения (20). Решението да се индицира тест за оценка на МЧЕ трябва да се индивидуализира. Две групи пациенти с повишен риск за ЧЕ е уместно да бъдат изследвани особено внимателно:

- А) пациенти с професии, в които има риск от инциденти – изчислено е, че около половината от пациентите с чернодробна цироза не са в състояние да шофират (42). Проучванията дават противоречиви резултати относно риска от автомобилни инциденти – според някои вероятността за катастрофи е голяма, а според други – минимална (46, 50). Не бива да се забравя, че шофирането е комплексна дейност, зависи от много преморбидни способности (32), а също, че опитните шофьори могат да компенсират когнитивния упадък с други умения (14).
- Б) пациенти с чернодробно заболяване и с когнитивни оплаквания: нарушено психомоторно представяне, отслабване на вниманието и влошаване на паметта. При значителен брой от пациентите с когнитивни оплаквания не се установяват след тестване невропсихологични или неврофизиологични абнормности (20, 41). Когнитивните оплаквания е възможно да отразяват психоафективни или здравни проблеми, които да не са свързани с когницията (10). Това налага допълнителна оценка преди поставяне на диагнозата МЧЕ.

КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА МЧЕ

1. Пациентът е със заболяване, което може да причини МЧЕ – чернодробна цироза, вроден или придобит порто-системен шънт, портална тромбоза. Диагнозата ЧЕ може да е явна при пациенти с предшестваща декомпенсация (асцит, кървящи варици), а при други – с дискретни клинични симптоми.
2. При клиничен преглед психичният статус е нормален. Диагнозата МЧЕ зависи от субективната преценка на изследвания, тъй като отсъстват количествени нарушения на съзнанието и огнищни неврологични симптоми (дизартрия, атаксия, flapping tremor, дезориентация или явно забавяне на скоростта на мисловния процес).
3. Документират се: неврологично увреждане с невропсихологична оценка от прилагането на кратки невропсихологични батареи или компютризираните тестове, както и данни от извършени неврофизиологични изследвания. Те трябва да са адаптирани към културните особености на съответната популация, а резултатите да се интерпретират според възрастта и образователното ниво.
4. Изключват се други заболявания, които могат да причинят неврологичната симптоматика при енцефалопатия – хроничен етилизъм, зрителни смущения, и т.н. (17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиничното значение на МЧЕ се определя от влиянието, което тя оказва върху ежедневните дейности на пациента, качеството на живот и неговите професио-

нални ангажменти (2, 30).

Прогнозата на циротиците с МЧЕ е неблагоприятна – за тригодишен период епизоди на явна енцефалопатия развиват 56% от тях, в сравнение с тези без енцефалопатия – 8% (21, 54). Не е доказано дали лечението на МЧЕ ще предпази от явна енцефалопатия, но мерките за профилактика на МЧЕ и лечението на чернодробната недостатъчност са важно условие за ограничаване на ЧЕ (38). Едно сравнително проучване на когнитивния дефицит при циротици и при пациенти с чернодробна трансплантация установява с кратки психометрични тестове, че тежестта на когнитивния дефицит при пациентите с цироза корелира със степента на чернодробната увреда. За разлика от тях при пациентите с чернодробна трансплантация се отчита само лека мозъчна дисфункция (34).

При пациенти с МЧЕ рискът от инциденти, опасни за пациента и за околните, се увеличава. Не може само въз основа на поставена диагноза МЧЕ такива дейности да се ограничават, но ако близките на пациента съобщят за промяна в маниера на извършването им и невропсихологичната оценка потвърждава когнитивен спад, би трябвало да се препоръчат ограничения.

Все още не са проведени достатъчно мащабни проучвания, които могат да отчетат значимо подобрене от лечението на МЧЕ и дали проведено лечение подобрява качеството на живот и предпазва от явна чернодробна енцефалопатия. Това не освобождава от задължения специалистите в тази област – гастроентеролози и невролози, да обединят усилия в търсене на диагнозата МЧЕ и провеждане на превенция за ограничаване на нейното развитие във времето до по-тежките степени на ЧЕ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amodio, P., Marchetti, P., del Piccolo, F., et al. Visual attention in cirrhotic patients: a study on covert visual attention orienting. *Hepatology*, 27, 1998, 1517-1523.
2. Arguedas, M.R., De Lawrence, T.G., McGuire, B.M. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 48, 2003, 1622-1626.
3. Balata, S., Olde Damink, S.W.M., Marshall, I. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology*, 37, 2003, 931-939.
4. Basile, A.S., Jones, E.A., Skolnick, P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. *Pharmacol Rev*, 43, 1991, 27-71.
5. Basile, A.S., Jones, E.A. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: inter-related factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 25, 1997, 6, 1303-1305.
6. Blei, A.T. Hepatic encephalopathy. In Bircher, B., Benhamou, JP, McIntyre, N., et al. Oxford textbook of hepatology. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999, 765-786).
7. Blei, A., Cordoba, J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 96, 2001, 7, 1968-1975.
8. Butterworth, R.F., The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*, 16, 1996, 235-244.
9. Collis I, Lloyd G. Psychiatric aspects of liver disease. *Br J Psychiatry*, 161, 1992, 12-22.
10. Comijs, H.C., Deeg, D.J., Dik, M.G., et al. Memory complaints; the association psychoactive and health problems and the role of personality characteristics. A 6-year follow-up study. *J Affect Dis*, 72, 2002, 157-165.
11. Conn, H.O., Bircher, J. (Eds). Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies. Medi-Ed press, 1994, Bloomington, Illinois.
12. Cordoba, J., Cabrera, J., Iataif, L. et al. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology*, 27, 1998, 339-345.
13. Cordoba, J., Ragner, N., Flavia, M., et al. T2 hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities. *Hepatology*, 38, 2003, 1026-1033.
14. Cordoba, J., Lucke, R. Driving under the influence of minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 39, 2004, 599-601.
15. Corrao G., Farrari, P., Zambon, A., et al. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1980-1989, age-period cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol*, 26, 1997, 100-109.
16. De Waele, J.P., Audet, R.M., Leong, D.K., et al. Portacaval anastomosis results in region-selective changes of beta-endorphin content and of μ and κ opioid receptor densities in rat brain. *Hepatology*, 24, 1996, 895-901.
17. Ferenci, P., Lockwood K., Mullen K., et al. Hepatic Encephalopathy – Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35, 2002, 716-721.
18. Gilberstadt, S.J., Gilberstadt, H., Zieve, L. Psychomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Arch Intern Med*, 140,

- 1980, 519-521.
19. Groeneweg, M., Quero, J.C., de Brujin, I., et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*, 28, 1998, 45-49.
 20. Groeneweg, M., Moerland, W., Quero, J.C., et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 32, 2000, 5, 748-753.
 21. Hartmann, I.J.C., Groeneweg, M., Quero, J.C., et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 95, 2000, 2029-2034.
 22. Jalan, R., Gooday, R., O'Carroll, R.E., et al. A prospective evaluation of changes in neuropsychological and liver function tests following transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*, 23, 1995, 697-705.
 23. Joebges, E.M., Heidemann, M., Schimke, N., et al. Bradykinesia in minimal hepatic encephalopathy is due to disturbances in movement initiation. *J Hepatol*, 20, 2002, 688-695.
 24. Jones, E.A., Weisenborn, K. Neurology and the liver. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63, 1997, 3, 279-293.
 25. Kircheis, G., Wettstein, M., Timmermann, L., et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 35, 2002, 494-496.
 26. Krieger, S., Jauss, M., Jansen, O., et al. Neuro-psychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1 weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 111, 1996, 147-155.
 27. Kugler, C.F., Lotterer, E., Petter, J., et al. Visual event-related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology*, 103, 1992, 302-310.
 28. Levy, L.J., Bolton, R.P., Losowsky, M.S. The visual evoked potential in clinical hepatic encephalopathy in acute and chronic liver disease. *Hepatogastroenterology*, 37, 1990, 66-73.
 29. Lezak, M.D. *Neuropsychological assessment*. 3rd Ed Oxford. Oxford University Press. 1995.
 30. Marchesini, G., Bianchi, G., Amodio, P., et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 120, 2001, 170-178.
 31. McCrea, M., Cordoba, J., Vessey, G, et al. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol*, 53, 1996, 758-763.
 32. O'Neill, D. Physicians, elderly drivers, and dementia. *Lancet*, 339, 1992, 41-43.
 33. Ortiz, M., Jacas, C., Cordoba, J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*, 42, 2005, S45-S53.
 34. Pantiga, C., Rodrigo, L.R., Cuesta, M., et al. Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and in liver transplant recipients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc*, 15, 2003, 84-89.
 35. Parsons-Smith, B.G., Summerskill, W.H.J., Dawson, A.M. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet*, ii, 1957, 867-871.
 36. Rao, V.L., Giguere, J.F., Layrargues, G.P., et al. Increased activities of MAOA and MAOB in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Brain Res*, 621, 1993, 2, 349-352.
 37. Rikkers L., Jenko, P., Rudman D., et al. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology*, 75, 1978, 462-469.
 38. Romero-Gomez, M., Grande, L., Camacho, I., et al. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 37, 2002, 781-787.
 39. Rose, C., Butterworth, R.F., Zayed, J., et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology*, 117, 1999, 640-644.
 40. Ross, B.D., Jacobson, S., Villamil, F. et al., Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. *Neuroradiology*, 193, 1994, 457-463.
 41. Schofield, P.W., Marder, K., Dooneief, G. Association of subjective memory complaints with with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 154, 1997, 609-615.
 42. Schomerus, H., Hamster, W., Blunck, H., et al. Latent portosystemic encephalopathy. In: *Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive*. *Dig Dis Sci*, 26, 1981, 622-630.
 43. Sherlock, S., Summerskill, W.H.J., White, L.P., et al. Porto-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet*, i, 1954, 453-457.
 44. Sood, G.K., Sarin, S.C., Mahaptra, J., et al. Comparative efficacy of psychometric tests in detection of subclinical hepatic encephalopathy in nonalcoholic cirrhotics: search for rational approach. *Am J Gastroenterol*, 84, 1989, 156-159.
 45. Spahr, L., Butterworth, R.F., Fontaine, S., et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology*, 24, 1996, 1116-1120.
 46. Srivastava, A., Mehta, R., Rothke, S.P., et al. Fitness to drive in patients with cirrhosis and porto-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatol*, 21, 1994, 1023-1028.
 47. Tarter, R.E., Hegedus, A.M., Van Thiel, D.H., et al. Non-alcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 86, 1984, 1421-1427.
 48. Thomas, M.A., Huda, A., Guze, B., et al. Cerebral MRI spectroscopy and neuropsychological status of patients with hepatic encephalopathy. *AJR J Roentgenol*, 171, 1998, 1123-1130.
 49. Thornton, J.R., Losowsky, M.S. Plasma methionin encephaline concentration and prognosis in primary biliary cirrhosis. *BMJ*, 297, 1988, 1241-1242.
 50. Wein, C., Koch, H., Popp, B., et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*, 39, 2004, 739-745.
 51. Weissenborn, K., Scholz, M., Hinrichs, H., et al. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75, 1990, 289-295.
 52. Weissenborn, K., Ennen, J.C., Ruckert, N., et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 34, 2001, 768-773.
 53. Weissenborn, K., Heidenreich, S., Giewekemeyer, K. Memory function in early hepatic encephalopathy. *J Hepatology*, 39, 2003, 320-325.
 54. Yen, C.L., Liaw, Y.F. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepato-Gastroenterol*, 37, 1990, 332-334.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пенка Атанасова, д.м.

Клиника по неврология

Медицински университет

Бул. "Васил Априлов" №15 А, 4000 Пловдив

Тел.: 0888 83 73 52, 602 477

Fax: + 359 32 62 32 54

e-mail: pp_atanassova@yahoo.com

Обзор ТОТАЛЕН ПЛАЗМЕН ХОМОЦИСТЕИН ПРИ 41 ПАЦИЕНТА В ОСТРАТА ФАЗА НА ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ

П. Атанасова¹, Е. Ангелова², М. Семерджиева³, Т. Цветкова²

¹Катедра Неврология, Медицински Университет, Пловдив

²Катедра Клинична лаборатория, Медицински Университет, Пловдив

³Катедра Социална медицина и здравен мениджмънт, Медицински Университет, Пловдив

SUMMARY

TOTAL PLASMA HOMOCYSTEINE CONCENTRATIONS IN 41 PATIENTS IN THE ACUTE PHASE OF ISCHAEMIC STROKE

P. Atanassova, E. Angelova, M. Semerjjeva, T. Tzvetkova

Raised total plasma homocysteine (tHcy) concentrations are caused by genetic mutations, vitamin deficiencies, renal and other diseases, numerous drugs, and increasing age. Raised tHcy concentrations are associated with laboratory evidence of atherogenesis and thrombosis, and epidemiological evidence of an increased risk of vascular diseases. An important number of studies have found a strong dose dependent link between levels of Hcy and cerebrovascular disease.

This study investigated associations between elevated homocysteine levels and other vascular risk factors in patients with ischaemic stroke.

We measured plasma total homocystein levels (tHcy) in 41 first ischaemic stroke patients (31 males, 10 females; mean age 46,44±7,42 years) referred to our center between January 2002 and December 2004, and in 41 control subjects (mean age 44,53±7,54 age). Total plasma homocysteine levels differed significantly between patients and controls - 13.4±0.9 versus 10.6±0.4 μmol/l respectively (p<0,01). We found increased levels of tHcy, triglycerides, fibrinogen and decreased levels of Vitamin B6 in stroke patients compared to the controls. A multivariate logistic regression was used to determine the independent relationship between each potential risk factor and tHcy. The correlation was found between tHcy, creatinine and Vitamin B12 levels. Among well-defined conventional risk factors only smoking was associated with elevated homocysteine levels in patient with stroke.

Despite the potential relationship between homocysteine and ischaemic stroke, we should wait to the results of the ongoing trials to know if the reduction of homocysteine levels with vitamin therapy is of clinical benefit.

KEY WORDS: homocysteine, ischaemic stroke, acute phase, cerebrovascular risk factors

РЕЗЮМЕ

Повишените нива на тоталния плазмен хомоцистеин (ТХЦ) се причиняват от генни мутации, недостиг на витамини, бъбречни и други заболявания, редица медикаменти, както и от напредналата възраст. Повишените нива на ТХЦ се свързват с лабораторни данни за атерогенеза и тромбоза и с епидемиологични данни за повишен риск от съдови заболявания. Значителен брой проучвания намират строга дозо-зависима връзка между нивата на ТХЦ и мозъчно-съдовата болест.

Настоящото проучване изследва връзките между повишените хомоцистеинови нива и другите съдови рискови фактори при пациенти с исхемичен инсулт.

Ние изследвахме плазмен ТХЦ при 41 пациенти с първи исхемичен инсулт (31 мъже и 10 жени; средна възраст 46,44±7,42 год.), постъпили в нашия център между

януари 2002 год. и декември 2004 год., и при 41 контроли (средна възраст 44,53±7,54). Нивата на плазмен ТХЦ между пациентите и контролите се различават значително - 13.4±0.9 срещу 10.6±0.4 μmol/l (p<0,01). Установихме повишени нива на ТХЦ, триглицеридите, фибриногена и понижени нива на витамин В6 при пациентите с инсулт в сравнение с контролите. Използвана бе множествена логистична регресия за определяне на независимата връзка между всеки потенциален рисков фактор и хомоцистеина. Отчете се корелация между ТХЦ, креатинина и нивата на витамин В12. При пациентите с инсулт, от добре дефинираните конвенционални цереброваскуларни рискови фактори, единствено тютюнопушенето е свързано с повишените хомоцистеинови нива.

Независимо от потенциалната връзка между хомоцистеина и исхемичния инсулт, би трябвало да се изчакат резултатите от провежданите понастоящем проучвания, за да се знае дали редуцията на хомоцистеиновите нива с витаминотерапия води до клинично подобрение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хомоцистеин, исхемичен инсулт, остра фаза, цереброваскуларни рискови фактори

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години резултатите от множество случай-контрола проучвания намират строга дозо-зависима връзка между повишените нива на тоталния плазмен хомоцистеин (ТХЦ) и мозъчно-съдовата болест, периферно-съдовата болест и исхемичната болест на сърцето, а други епидемиологични проучвания – със заболяемостта от исхемичен инсулт (2, 11, 32). Доказано е, че хомоцистеинът (ХЦ) потенцира атерогенезата и има тромбогенен ефект (23). Повишените нива на плазмен ТХЦ повишават риска от атеротромбоза и са независим цереброваскуларен рисков фактор (ЦВРФ) (14).

Аминокиселината ХЦ участва в метаболизма на метионина. Той може да се метаболизира до цистеин чрез витамин В6-зависимо трансулфулиране или да се реметилира обратно до метионин с помощта на 5-метилтетрахидрофолат и витамин В12. В плазмата 70-80 % от ХЦ е свързан с белтъци; по-малко от 1% циркулира като свободен ХЦ, а останалият се оксидира до димери или се комбинира с цистеин - смесен дисулфид (30). ТХЦ е съвкупност от свободен и свързан ХЦ в плазмата. Повечето публикации посочват референтен хомоцистеинов интервал от 5 до 15 μmol/l. Хиперхомоцистеинемията (ХХЦ) се дефинира като лека при 15-30 μmol/l, средна – при 30-100 μmol/l и тежка – над 100 μmol/l (12, 34).

Абнормно повишените нива на ТХЦ в плазмата имат различен произход. Не са чести генетичните фактори: хомозиготни мутации на ключовите ензими в хомоцистеиновия метаболитизъм, които дават екстремно повишаване на ХЦ в плазмата и ранни съдови лезии.

По-чести са хетерозиготните ензимни мутации, които предизвикват дефицит на фолиевата киселина, витамин В6 и витамин В12; лека до умерена хиперхомоцистеинемия и повишен риск от съдови инциденти (4). Хранителният недоимък на витамини В6, витамин В12 и фолиева киселина; бъбречни и някои други заболявания, редица често употребявани медикаменти, както и напредналата възраст, също повишават концентрациите на ХЦ в кръвната плазма (16). Повишените нива на плазмения ХЦ на гладно с 5 $\mu\text{mol/l}$ повишават двукратно риска от съдови инциденти и корелират и със степента на каротисна атеросклероза (28, 29).

ЦЕЛ

Изследване на нивата на тоталния плазмен хомоцистеин при клинично наблюдавани пациенти под 55 годишна възраст в острия стадий на исхемичен мозъчен инсулт, съпоставка с находките при здрави лица и с някои обичайни ЦВРФ.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

КОНТИНГЕНТ

Клиничното наблюдение се провежда за периода от 2002 до 2004 год. при 41 пациенти с исхемичен инсулт (31 мъже и 10 жени) на възраст от 18 до 55 (средна възраст $46,44 \pm 7,42$ г.) и контролна група от 41 здрави лица (31 мъже и 10 жени) на средна възраст $44,53 \pm 7,54$ г. Двете групи не се различават по показателите пол и възраст.

КРИТЕРИИ ЗА ВКЛЮЧВАНЕ

- 1) Пациенти под 55 год. възраст от региона на медицинско обслужване на УМБАЛ „Св.Георги“-ЕАД, Пловдив, включени от случаен подбор, по реда на тяхната хоспитализация по спешност в Клиниката по съдови заболявания на мозъка.
- 2) Пациенти, с първи инцидент на исхемичен мозъчен инсулт, диагностициран в клинични условия според общоприети критерии за исхемичен инсулт.
- 3) Хоспитализацията е извършена най-късно до 6 час от началото на разпознат, остро или подостро настъпващ неврологичен дефицит.
- 4) Исхемичният характер на инцидента е потвърден с компютърна томография и възможността да са касе за друга диагноза е отхвърлена.

КРИТЕРИИ ЗА ИЗКЛЮЧВАНЕ

Пациенти със захарен диабет, бъбречна и чернодробна недостатъчност; със заболявания на щитовидната жлеза, злокачествени процеси, демения, псориазис, тромбофилия; без прием до 3 месеца преди инцидента на фолиева киселина, витамин В6, витамин В12, и медикаменти, повлияващи техния метаболизъм.

МЕТОДИ

- 1) Анкетен метод: регистриране и анализ на данни за наличие на конвенционалните ЦВРФ – артериална хипертония, мютюнопушене, дислипидемия, сърдечни заболявания, и др.;
- 2) Клиничен метод - анамнеза за началото на инцидента и неговия развой до приема в болница за активно лечение; соматичен преглед от интернист за установяване на придружаващи соматични заболявания;

- психичен статус: за качествени и количествени нарушения на съзнанието; неврологичен статус за регистриране на начален и в развой неврологичен дефицит, оценяван с модифицираната Ранкин скала (1);
- 3) Клинично-лабораторни методи - изследване на кръвна картина (Coulter STKS, USA); коагулационни тестове – РТ, аРТТ, фибриноген (Sysmex CA 6000); клинично-химични показатели - глюкоза, урея, креатинин, общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, АЛАТ, АсАТ (Konelab 60i, Finland). Серумна концентрация на витамин В12 и фолиева киселина (МЕІА с флуоресценция - AxSYM, Abbott) плазмен пиридоксал-5-фосфат (основната циркулираща форма на витамин В6) – течностно-хроматографски с флуоресцентна детекция (Chromsystems) са определени при 31 от пациентите и при 37 от контролната група. За определяне на ТХЦ е използвана венозна кръв с антикоагулант EDTA, взета сутрин на гладно, и съхранена върху сух лед до един час след венепункцията. Кръвта е центрофугирана при 4000 rpm за 15 min при 4 °С. Отделената плазма е съхранявана на - 20 °С. Концентрацията на тХЦ е определена с модифициран и валидиран в лабораторията хроматографски метод, който се основава на превръщането на всички форми на ХЦ в свободен тиол чрез редукция с натриев борхидрид и дериватизация с бромобиман (intra-assay CV <3.4%, inter-assay CV <6.7%). Анализът е извършен на модулен течен хроматограф с флуоресцентен детектор (Perkin Elmer, USA), аналитична колона Supelcosil LC18 (150mm x 4.6mm x 5 μm);
 - 4) Инструментални и невроизобразяващи методи - изследване на очни дъна, 12-канална ЕКГ при всички пациенти, екстра и транскраниална доплерова сонография за установяване на патологични отклонения в мозъчните съдове, компютърна томография на главен мозък за диференциране на исхемичния инсулт;
 - 5) Статистически методи - обработката на данните е извършена със статистическа програма SPSS 11. За сравняване на средните стойности при нормално разпределение на резултатите е използван Student's t-test, а за показателите с различно от нормалното разпределение (χ^2) – критерии на Pearson. За статистически достоверен е приет урон на значимост $P < 0.05$. Влиянието на променливите възраст, фолати, витамин В12, витамин В6, креатинин върху концентрацията на тХЦ е изследвана с корелационен и множествен регресионен анализ.
- Проучването е одобрено от Комисията по Етика към МУ-Пловдив. Доброволното участие на пациентите е гарантирано с писмено информирано съгласие.

РЕЗУЛТАТИ

По клинични данни, според засегнатия съдов басейн, най-често наблюдаваните мозъчно-съдови инциденти са в областта на каротисната система: в басейна на лява средна мозъчна артерия – при 17 пациента (41,6%); в басейна на дясна средна мозъчна артерия – при 13 пациента (31,7%) и във вертебробазиларната система – при 11 пациента (26,7%). Подостро развитите на неврологичния дефицит е по-често срещаното начало на инсульта – при 32 пациента (78,0%), а остро начало – при 9 пациента (22,0%).

Интернистите установиха придружаващи соматични заболявания, от които с най-голяма честота е умерената артериална хипертония – 28 пациента (68,3%), ка-

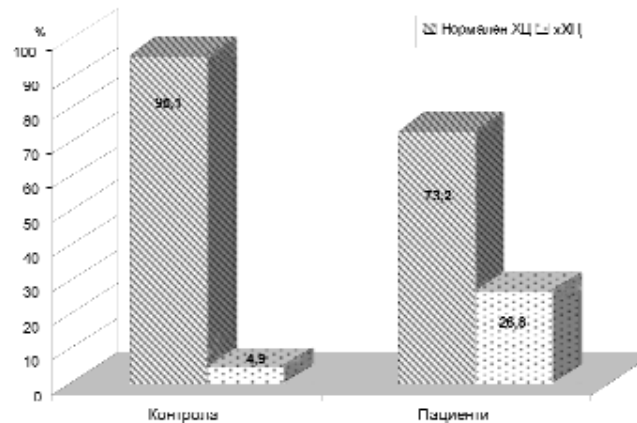
Табл. 1. Резултати от определянето на ТХЦ при изследваните групи лица

Хомоцистеинови нива x±Sx (mmol/l)	Пациенти (n=41)	Контроли (n=41)	P
Мъже	14.3±1.1	11.3±0.5	<0.05
Жени	10.7±1.2	8.4±0.7	>0.05
Общо	13.4±0.9	10.6±0.4	<0.01

мо при 12 (29,3%) тя е регистрирана преди настоящия инцидент, а при останалите 16 (39%) - съпътства дебюта на заболяването. Разнообразни са находките при 17 пациента (41,4%), намерени от изследване на сърдечно-съдовата система: с ИБС са 8 пациента (19,5%), със сърдечен порок – 2 (4,9%), с преживян миокарден инфаркт – 2 (4,9%), с хронично неревматично предсърдно мъждене – 4 (9,7%), с проводни нарушения – 1 (2,4%). Без отклонения в сърдечния статус и ЕКГ са 24 пациента (58,6%).

Неврологичното изследване установи симптоми и синдроми, съответни на засегнатия съдов басейн: дисоциирани хемипарези; централни лезии на VII и XII ЧМН; моторни и сензорни афазии; една булбарна пареза; дискоординационни и тонусови нарушения от церебеларен тип; един алтерниращ синдром на понс.

При 4 пациенти (15,4%) неврологичната симптоматика се ликвидира между 2 и 7 час – пролонгирани транзиторни исхемични атаки (ПТИА), а при още 4 пациенти – между 2 и 12 ден – мозъчен инфаркт с пълно клинично възстановяване (МИПКВ). При 33 пациенти (80,5%) острата неврологична симптоматика остана до края и след болничния престой. При 11 пациенти (42,3%) се задържа среднотежка хемипареза (Ранкин скала = 3), при 1 пациент (3,8%) хемиплегия (Ранкин скала = 5), при 2 (7,7%) моторна афазия (Ранкин скала = 3), при 1 пациент (3,8%) булбарна пареза (Ранкин скала = 3), и при 3 пациенти (11,5%) - хомолатерална малкомозъчна симптоматика (мускулна хипотония и динамична атаксия) (Ранкин скала = 3).



Фиг. 1 Ниво на плазмения ТХЦ при двете изследвани групи

На Табл. 1 са представени резултатите на изследвания ТХЦ при пациенти и контроли, поотделно за мъже и жени. Пациентите мъже показват по-високо ниво на ТХЦ - $P<0,05$ ($u=2,15$), както и групата пациенти като цяло - $p<0,01$ ($u=2,8$).

На Диаг. 1. са представени нивата на ХЦ – нормо- и ХХЦ при двете изследвани групи (пациенти и контроли).

Статистически значима е разликата в нивата на ТХЦ (нормо- и ХХЦ) в сравняваните групи $P<0.01$ ($\chi^2=7.4$) според общоприетата горна референтна граница 15 mmol/l (26). Основните проценти и за двете групи са за нормалния ТХЦ. При значителен процент от пациентите се отчита ХХЦ, която не отсъства като находка и при контролите, но в по-нисък процент (26.8% спрямо 4.9%) $P<0.01$ ($u=2,8$).

На Табл. 2 са представени и съпоставени стойностите на ТХЦ и другите лабораторно установени ЦВРФ при пациенти и контроли.

Разликата между нивата на ТХЦ, витамин В6, триглицериди и фибриноген в двете изследвани групи е статистически значима. Не се установява разлика по отно-

Табл. 2. Клинично-лабораторно установени цереброваскуларни рискови фактори. Съпоставка между пациенти и контроли

Показател	Група	Брой	mean	SD	SE	u	Pu
Възраст	Контрола	41	45,59	7,45	1,16	0,27	>0.05
	Пациент	41	46,44	7,42	1,16	0,27	>0.05
Плазмен тХц, μmol/l	Контрола	41	10,6	2,84	0,44	7,85	<0.01
	Пациент	41	13,36	5,57	0,89	7,85	<0.01
Витамин В12, pmol/l	Контрола	37	184,41	75,98	12,49	0,02	>0.05
	Пациент	31	187,45	114,77	20,61	0,02	>0.05
Фолат, pmol/l	Контрола	37	16,58	4,24	0,69	3,21	>0.05
	Пациент	32	14,68	4,55	0,80	3,21	>0.05
Витамин В6, pmol/l	Контрола	34	47,21	36,78	6,31	7,53	<0.01
	Пациент	28	27,47	10,49	1,98	7,53	<0.01
Холестерол, mmol/l	Контрола	39	5,27	0,89	0,14	0,57	>0.05
	Пациент	38	5,43	0,91	0,15	0,57	>0.05
HDL-холестерол, mmol/l	Контрола	39	1,22	0,33	0,05	0,06	>0.05
	Пациент	38	1,19	0,42	0,07	0,06	>0.05
LDL-холестерол, mmol/l	Контрола	39	3,51	0,89	0,14	0,002	>0.05
	Пациент	38	3,49	0,88	0,14	0,002	>0.05
Триглицериди, mmol/l	Контрола	38	1,20	0,53	0,09	3,01	<0.01
	Пациент	37	1,61	0,64	0,10	3,01	<0.01
Фибриноген, g/l	Контрола	38	3,06	0,63	0,10	2,33	<0.05
	Пациент	37	3,55	1,07	0,18	2,33	<0.05
Креатинин, μmol/l	Контрола	39	85,64	13,92	2,229	0,15	>0.05

Табл. 3. Корелация между ТХЦ и някои други клинично-лабораторни цереброваскуларни рискови фактори

Показател	Пациенти		Контроли	
	r_{xy}	P	r_{xy}	P
Общ Холестерол	0.08	>0.05	0.19	>0.05
HDL холестерол	0.05	>0.05	-0.14	>0.05
LDL холестерол	0.03	>0.05	0.14	>0.05
Триглицериди	0.14	>0.05	0.13	>0.05
Креатинин	0.64	<0.001	0.54	<0.001
Фолиева киселина	- 0.24	>0.05	- 0.28	>0.05
Витамин В12	- 0.62	<0.001	- 0.39	<0.05
Витамин В6	- 0.36	>0.05	- 0.23	>0.05
Фибриноген	0.17	>0.05	0.04	>0.05

шение нивата на общ холестерол, фолиевата киселина и витамин В12.

На табл. 3 е потвърдена корелация на ТХЦ с другите клинично-лабораторни ЦВРФ при пациенти и контроли

Проучването на корелационната зависимост между ТХЦ и клинично-лабораторните ЦВРФ с помощта на множествен регресионен анализ, установява влияние върху ХЦ на два основни фактора: креатинин и витамин В12, като статистическите данни при пациентите са $P < 0.001$ ($r_{xy} = 0.73$; $F = 9.4$), а при контролите $P < 0.001$ ($r_{xy} = 0.82$; $F = 14.94$). Тези фактори обясняват около 54% от промените на ХЦ при пациентите с инсулт.

На табл. 4 са представени резултати от изследваната зависимост между нивата на ТХЦ при пациентите с инсулт и някои конвенционални ЦВРФ.

Табл. 4. Зависимост между нивата на ТХЦ при пациентите с инсулт и някои конвенционални ЦВРФ.

Променливи	Нормален хомоцистеин (n=30)	Хиперхомоцистеинемия (n=11)	P
Възраст (x±Sx)	47.13±1.37	44.55±2.16	>0.05
Мъже %	73.3	81.8	>0.05
Артериална % хипертония	63.3	81.8	>0.05
Хиперлипидемия %	18.5	18.2	>0.05
ИБС %	20.0	36.4	>0.05
Фибрилация %	10.0	9.1	>0.05
Тютюнопушене %	33.3	100	<0.001

Забележка: Данните са получени чрез прилагането на t критерия на Student и Fisher exact test

Статистически значима зависимост се установява единствено за фактора тютюнопушене, като всички пациенти с ХХЦ са и пушачи $P < 0.001$.

Компютърна томография (КТ) на главен мозък е извършена при всички пациенти. Само при 13 болни (30,8%) КТ не отчита абнормни находки. С една исхемична зона в малък мозък са 5 скенеграми (11,5%); със съдова енцефалопатия са 19 (46,2%); с едно исхемично хемисферално огнище са 3 (7,7%) и 1 - в понс (3,8%).

На табл. 5 е представено честотното разпределение на находките от екстракраниалната (ЕДС) и транскраниалната (ТДС) доплерова сонография при пациентите с инсулт.

Патологичните находки от ЕДС и от ТДС са 53,9%. Въпреки отсъствието на значима разлика между честотата на патологичните находки от ЕДС и ТДС ($P > 0.05$; $u = 0,8$), все пак преобладават тези от ТДС – корелиращи

с клинично проявената огнищна неврологична симптоматика и КТ находки през острата фаза на исхемичния мозъчен инсулт.

ОБСЪЖДАНЕ

Отдавна познати и добре дефинирани от клиницистите са конвенционалните модифицируеми и немодифицируеми ЦВРФ за мозъчен инсулт: артериална хипертония, по-късна възраст, тютюнопушене, хиперлипидемия, придружаващи сърдечни заболявания (хронично ревматично предсърдно мъждене и др.), диабет, наднормено тегло и т.н. През последните години задълбочено се проучват т.нар. „нови“ и „важни“ ЦВРФ: повишени нива на плазмения ТХЦ, нарушена фибринолиза, влияние на някои инфекциозни агенти и възпалителни маркери, нару-

Табл. 5. Честотното разпределение на находките от екстракраниалната и транскраниалната доплерова сонография при 39 изследвани пациента с инсулт

Находки	Брой	%	Sp
Без отклонения	18	46,1	7,9
Патологични находки от ЕДС	9	23,1	6,7
Патологични находки от ТДС	12	30,8	7,4
Общо	39	100,0	

шения свързани с дишането по време на сън и др. (8, 18).

Повишените нива на плазмения ТХЦ са основна последица от дефицит на фолиева киселина, предимно при пациенти в късна възраст (след 65 год.), с променен хормонален статус, нарушено усвояване или намален прием на витамини и множество конвенционални рискови фактори за мозъчен инсулт (20).

Настоящото проучване, провеждано за първи път у нас, представя данни от клинично наблюдение на пациенти с мозъчен инсулт на средна възраст, което позволи да се потърси една по-малко зависима от възрастта корелация между нивата на плазмения ТХЦ и другите ЦВРФ – „конвенционални“ и „нови“ (предимно клинично-лабораторно установени) при пациенти и контроли.

Данните от клиничното наблюдение на пациентите с инсулт имат потвърдителен характер по отношение: локализацията на исхемичните лезии (доказани скенеграфски) – по-често в каротисната система; по-често при пациенти от мъжки пол; по-често подостро развитие на огнищната неврологична симптоматика (ОНС). С висок относителен дял са находките от конвенционални

ЦВРФ: в близо 70% пациентите имат умерена артериална хипертония; със сърдечни заболявания са 41,4 %; пушачи са 53,7 %. В 46,2 % (при пациенти на средна възраст) с КТ се установяват данни за съдова енцефалопатия, която се съпътства в 53,9 % от абнормни находки за състоянието на мозъчните съдове, регистрирани с ЕДС и ТДС. Намерени са множество доказателства (от клиничното наблюдение и от резултатите на инструменталните и невроизобразяващите изследвания) за сравнително ранна атеросклероза в групата на пациентите, които успешно се допълват от някои абнормни показатели на лабораторните ЦВРФ: повишените нива на плазмения ТХЦ (табл.1; diag.1), триглицеридите, фибриногена (табл. 2) потенцират тромбозата, както и по-ниските нива на витамин В6 като участник в метаболизма на ХЦ. От потърсените корелации между лабораторните рискови фактори, включително ТХЦ (табл. 3) и конвенционалните ЦВРФ (табл. 4), се установява значимо влияние на витамин В12, креатинина, и мютюнопушенето върху нивата на ТХЦ при мъжете с инсулт. Промените на ТХЦ при пациентите с инсулт в около 54% се обясняват с: ролята на витамин В12 като фактор в метаболизма на ХЦ; с правопропорционалната зависимост на ХЦ нива от бъбречната функция, не само при затруднено излъчване (бъбречно заболяване), но и поради това, че бъбреците метаболлизират ХЦ (5, 13, 21). В групата на пациентите 100% от мъжете са пушачи. Никотинът в цигарите нарушава метаболизма на ХЦ като антагонист на витамин В6. Точният механизъм, по който мютюнопушенето предизвиква повишение на ХЦ стойности, не е изяснен. Предполага се, че промяната в тиоловия редуционен статус на клетките, инхибирането на ензимите и взаимодействието с витамин В12, витамин В6 и фолиева киселина, са основни ефекти в обмяната и повишаване нивото на ХЦ (9). Мютюнопушенето потиска синтеза на витамин В6 (пиридоксал-фосфат) и стойностите на пиридоксал-фосфата у пушачите са значително по-ниски, в сравнение с тези на непушачите (7). Резултатите подсказват още един важен механизъм, по който мютюнопушенето потенцира атерогенезата.

Множество проучвания (16, 17) доказват, че дефицит на витамин В6, витамин В12 и фолиева киселина, причинява лека до умерена ХХЦ, която строго корелира с повишения риск от съдови инциденти и с прогресията на атеросклеротичните плаки (6). В проучването си Bushnell и съавт. (3) отчитат за независимо свързани с ТХЦ по-младата възраст и хиперлипидемията.

Установените значими разлики между нивата на ТХЦ при пациентите с инсулт и контролите също имат потвърдителен характер на резултатите от групи изследвания (19, 25, 27). Parnetti и съавт. (24) установяват при 161 пациенти с първи исхемичен инсулт, съпоставени с контролна група от 152 здрави лица - ХХЦ- 13,02 ± 2,5 $\mu\text{mol/l}$ за всички подвидове исхемичен инсулт.

Mizrahi и съавт. (23) намират корелация между ТХЦ и някои конвенционални ЦВРФ при по-възрастни пациенти (средна възраст 71,2 год) и определят ТХЦ като независим РФ за исхемичен инсулт, свързан с анамнезата за артериална хипертония и повторен инсулт, а хипертониците с ХХЦ квалифицират като високо рискови за мозъчен инсулт. Срещат се и заключения, които противоречат на цитираните резултати. Според Meiklejohn и съавт. (22) нивата на ТХЦ в острата фаза на исхемичния инсулт не са по-високи от тези при контролите, а нарастват през реконвалесцентния период. Parnetti и съавт. (24), Howard и съавт. (15), Falk и съавт. (10) обсъж-

дат ролята на плазмения ТХЦ като независим ЦВРФ, която все още трябва да се доказва.

Sen и съавт. (31) при съпоставка (логистична регресия) между леката ХХЦ и конвенционалните ЦВРФ намират значима корелация между артериалната хипертония, ХХЦ и хиперлипидемията при пациентите с инсулт и ги определят като важни и независими РФ за остър мозъчносъдов инцидент. Препоръчват пациентите с инсулт, ТИА и аортни атероми да се изследват за ХХЦ нива.

Повишените нива на ТХЦ повлияват неблагоприятно хода и изхода на исхемичния инсулт (27, 33). В края на болничния престой 80,5 % от нашите пациенти са с остатъчна инвалидираща неврологична симптоматика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В острата фаза на първия исхемичен мозъчен инсулт при пациенти на средна възраст се установяват повишени нива на плазмения ТХЦ, триглицеридите и фибриногена. Значимо са намалени нивата на витамин В6.

Намерена е корелация между нивата на ТХЦ, витамин В12 и креатинина, както при пациентите с инсулт, така и при контролите.

Мютюнопушенето като ЦВРФ има значимо влияние върху абнормно повишените нива на ТХЦ при мъжете с инсулт на средна възраст.

Представените сравнителни данни от изследвания ТХЦ при здрави лица от българската популация на средна възраст и пациенти в острата фаза на първи исхемичен мозъчен инсулт, позволяват и нашата положителна оценка за плазмения ТХЦ като рисков фактор за мозъчен инсулт.

Доколко провеждането на витаминотерапия би повлияло нивата на плазмения ТХЦ и риска от мозъчен инсулт в по-млада, възраст изисква по-мащабни клинични изпитвания.

ЛИТЕРАТУРА

- Bamford J., P. Sandercock, M. Dennis, J. Burn, C.P. Warlow. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: The Oxfordshire Community Stroke Project 1981-1986. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoidal haemorrhage. *J Neurol Neurosurg & Psych*, 53, 1990, 16-22.
- Boushey, C.L., Beresford, S.A., Omenn, G.S., et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 274, 1995, 1049-1057
- Bushnell, C.D., Goldstein, L.B. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*, 26, 2002, 59, 1541-1546
- Casas, J.P., Bautista, L.E., Smeeth, L., et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomization. *The Lancet*, 365, 2005, 9455, 224-231
- Clarke, R., Lewington, S., Landray, M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*, 84, 2003, S131-133.
- Coen, D., Stehouwer, A., Matty, P., et al. Serum Homocysteine and Risk of Coronary Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Elderly Men A 10-Year Follow-Up. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18, 1998, 1895-1901
- De Bree, A., Verschuren, M., Kromhout, D., et al. Homocysteine Determinants and the Evidence to what Extent Homocysteine Determines the Risk of Coronary Heart Disease. *Pharmacological Reviews*, 54, 2002, 599-617
- Diaz, J., Sempere, A.P. Cerebral ischemia: new risk factors. *Cerebrovasc Dis*, 17, 2004, 43-50
- Durand, P., Prost, M., Loreau, N., et al. Impaired Homocysteine Metabolism and Atherothrombotic Disease. *Lab Invest*, 81, 2001, 645-672
- Falk, E., Zhou, J., Moller, J. Homocysteine and atherothrombosis. *Lipids*, 36, 2001, 3-11
- Giles, W.H., Croft, J.B., Greenlund, K.J. Total homocysteine concentration and the likelihood of nonfatal stroke: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Stroke*, 29, 1998, 12, 2473-2477
- Graham, I.M., Daly, L.E., Refsum, H.M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 277, 1997, 22, 1775-1781
- Ikegaya, N., Yanagisawa, C., Kumagai, H. Relationship between plasma homocysteine concentration and urinary markers of tubulointerstitial injury. *Kidney International*, 67, 2005, 375-376
- Hankey, G.J., Eikelboom, J.W., Ho, W.K., et al. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *Med J Aust*, 181, 2004, 6, 314-8
- Howard, V.G., Sides, E.G., Newman, G.C., et al. Changes in Plasma

- Homocyst(e)ine in the Acute Phase After Stroke. *Stroke*, 33, 2002, 473.
16. Kaplan, E.D. Association between homocyst(e)ine levels and risk of vascular events. *Drugs Today (Barc)*, 39, 2003, 3, 175-92
 17. Kelly, P.J., Shih, V.E., Kistler, J.P., et al. Low vitamin B6 but not homocyst(e)ine is associated with increased risk of stroke and transient ischemic attack in the era of folic acid grain fortification. *Stroke*, 34, 2003, 6, 51-54
 18. Kullo, I.J., Gau, G.T., Tajik, A.J. Novel Risk Factors for Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*, 75, 2000, 369-380
 19. Madonna, P., de Stefano, V., Coppola, A., et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke*, 33, 2002, 1, 51-56
 20. Mattson, M.P., Kruman, I.I., Duan, W. Folic acid and homocysteine in age-related disease. *Ageing Res Rev*, 1, 2002, 1, 95-111
 21. McDonald, S., Maguire, G., Duarte, N., et al. Homocysteine, renal disease and cardiovascular disease in a remote Australian Aboriginal community. *Internal Med J*, 35, 2005, 289-294
 22. Meiklejohn, D.J., Vickers, M.A., Dijkhuisen, R., et al. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke*, 32, 2001, 1, 57-62
 23. Mizrahi, E.H., Noy, S., Sela, B.A., et al. Further evidence of interrelation between homocysteine and hypertension in stroke patients: a cross-sectional study. *Isr Med Assoc J*, 5, 2003, 11, 791-4
 24. Parnetti, L., Caso, V., Santucci, A., et al. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol Sci*, 25, 2004, 1, 13-7
 25. Pniewski, J., Chodakowska-Zebrowska, M., Wozniak, R., et al. Plasma homocysteine level and the course of ischemic stroke. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 63, 2003, 2, 127-130
 26. Refsum, H., Smith, A.D., Ueland, P.M., et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clinical Chem*, 50, 2004, 3-33
 27. Ribo, M., Montaner, J., Monasterio, J., et al. Role of homocysteine in the acute phase of stroke. *Neurologia*, 19, 2004, 1, 10-14
 28. Robinson, K., Arheart, K., Refsum, H. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation*, 97, 1998, 5, 437-443
 29. Selhub, J., Jacques, P.F., Bostom, A.G., et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial artery disease. *N Engl J Med*, 332, 1995, 286-291
 30. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Ann Rev Nutr*, 19, 1999, 217-246
 31. Sen, S., Oppenheimer, S.M., Lima, J., et al. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke*, 33, 2002, 4, 930-935
 32. Sepulveda-Sanchez, J.M., Matia-Frances, R., Martinez-Salio, A., et al. Homocysteine and cerebrovascular disease. *Rev Neurol*, 38, 2004, 4, 347-358
 33. Torbus-Lisiecka, B., Bukowska, H., Jastrzebska, M., et al. Lp(a), homocysteine and a family history of early ischemic cerebral stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 5, 2001, 52-59
 34. Welch, G.N., Loscalzo, J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 338, 1998, 15, 1042-1050

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пенка Атанасова, д.м.

Клиника по неврология

Медицински университет

Бул. "Васил Априлов" №15 А, 4000 Пловдив

Тел.: 0888 83 73 52, 602 477

Fax: + 359 32 62 32 54

e-mail: pp_atanassova@yahoo.com

Обзор ЛЕЧЕНИЕ НА МУСКУЛОСКЕЛЕТНАТА БОЛКА С PIROXICAM- β -CYCLODEXTRIN

И. Миланов

Клиника по Неврология, Медицински Университет - София

SUMMARY

I. Milanov

Although the analgesic and anti-inflammatory properties of piroxicam have been well documented, the relatively slow onset of action of this nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) has somewhat reduced its role in the treatment of acute rheumatic and musculoskeletal disorders. To counter this disadvantage, piroxicam has been complexed with the cyclic oligosaccharide β -cyclodextrin, to form Flamexin (piroxicam- β -cyclodextrin). This new drug enhances the aqueous solubility of piroxicam, increases its rate of absorption, and results in more rapid achievement of therapeutic levels than occurs with standard piroxicam. Furthermore, clinical studies have shown that Flamexin (piroxicam- β -cyclodextrin) is associated with an earlier onset of action than standard piroxicam, tenoxicam, naproxen, and a number of other NSAIDs used to treat acute musculoskeletal and rheumatic pain, and that the agent has sustained efficacy in long term use. Thus, Flamexin (piroxicam- β -cyclodextrin) is a suitable NSAID for the short term relief of acute pain and inflammation and for the long term management of chronic conditions such as osteoarthritis.

РЕЗЮМЕ

Въпреки, че обезболяващите и противо-възпалителни свойства на piroxicam са отдавна доказани, сравнително бавното начало на действието на това нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) ограничават ролята му в лечението на остри мускуло-скелетни

разстройства. За да се отстранят тези недостатък към piroxicam беше добавен цикличният олигозахарид β -cyclodextrin. Полученото ново съединение Flamexin (piroxicam- β -cyclodextrin) е с подобрена водна разтворимост, повишаваща резорбцията му, което води до по-бързо достигане на терапевтичните нива в сравнение с piroxicam. Нещо повече, клиничните изследвания показват, че Flamexin има по-ранно начало на обезболяващото действие в сравнение с piroxicam, tenoxicam, naproxen и други НСПВС, които се използват за лечението на остри мускуло-скелетна болка. Също така, Flamexin има запазена ефективност при дългосрочно приложение. Следователно Flamexin е подходящо НСПВС за бързо овладяване на остри болка и възпаление, както и за дългосрочно лечение на хронични състояния като остеоартрит.

Болките в гърба са едно от най-честите заболявания сред популацията (1). Приблизително 75 – 85% от населението на света е имало най-малко един епизод на болка през живота си. Повече от половината пристъпи преминават спонтанно в рамките на 1 до 2 седмици, а 80 – 90% от пациентите са добре след 8 седмици. Процентът на възобновяващи се пристъпи обаче е твърде висок. При 10 – 15% от пациентите болката хронифицира (1). Хроничната болка в гърба нарушава активността на пациентите за повече от 3 месеца. Болковият синдром може да се дължи на заболяване на костните структури, апофизеалните стави, лигаментите, фасциите, мускулите или междупрешленните дискове, със или без последващо засягане на гръбначно-мозъчните коренчета и периферни нерви. В 85% от случаите при първия

пристъп специфичната причина за болката не може да се изясни. Най-честа (80% от случаите) е острата идиопатична болка в кръста, наречена още “лумбаго”, “лумбагия” или “секване”. С този термин се обозначава болката в кръста, която не е придружена от неврологична симптоматика и от ишиалгична болка, при болни без данни за структурни костни аномалии в кръстната област. Най-вероятно болката не се дължи на една, а на множество взаимно свързани и зависими аномалии, които предразполагат към болки в кръста. Вероятно се причинява от разтягане на паравертебралните мускули, лигаменти и фасции или разкъсване на annulus fibrosus. Те са свързани с вдигане на тежести в неудобно положение, внезапно движение, извиване, травма или падане. Хронифицирането на заболяването довежда до развитие на дегенеративни промени в интервертебралните стави и дегенерация на прешлените. Най-често се дължи на неправилно лечение на острата идиопатична болка в кръста, неправилна работна поза, слаба мускулатура, хронично претоварване на кръста и много други не съвсем изяснени фактори.

Болката има тенденция към спонтанно отзвучаване в рамките на няколко седмици, но при адекватна терапия 80% от пациентите се възстановяват до 10 дни. Лечението се подразделя на неспецифично и специфично (1). Неспецифичното лечение има за цел да повлияе болката. Независимо от етиологията на болката, нейното лечение не се различава. Най-често се използват нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), защото те имат не само аналгетичен ефект при прилагане в ниски дози, но и противовъзпалителен ефект в по-високи дози. Различните НСПВС имат различна аналгетична и противовъзпалителна активност, както и различно бързо начало на клиничното си действие. При пациенти с остра болка в кръста се предпочитат бързо действащите НСПВС, докато при хронична болка по-голямо значение имат ефективността и страничните ефекти при по-дълготрайно приложение. Бързият противо-възпалителен и обезболяващ ефект е желано качество на медикаментите, които се използват за контрол на остри симптоми при пациенти с болки в кръста. Следователно сравнително бавното начало на действие на опеределени НСПВС е недостатък в лечението на остри болкови епизоди.

Riгохисат в доза 10 – 20 mg дневно е ефективен при пациенти с болки в кръста (2,3,20). Представлява неселективно НСПВС с относително селективно въздействие върху циклооксигеназа-1 (COX1) и силно противовъзпалително действие. Трябва да се има предвид, че противовъзпалителното и аналгетично действие на неселективните НСПВС (които въздействат върху COX1 и COX2) са по-силно изразени, отколкото при специфичните и селективни НСПВС. Вероятно въздействието върху COX1 засилва противовъзпалителното и аналгетично действие. Ketoprofen е едно от НСПВС с най-бързо и силно действие, докато Ригохисат повлиява по-бавно болката. Този недостатък беше преодолян с разработването на ригохисат- β -cyclodextrin с търговското наименование Flatexin. Чрез молекулярно инженерство се подобри водната разтворимост на активната субстанция, което доведе до ускорено достигане на терапевтични нива (13). Към ригохисат беше добавен цикличният олигозахарид β -cyclodextrin. Полученото ново съединение Flatexin (ригохисат- β -cyclodextrin) е с подобрена водна разтворимост, повишаваща резорбцията му, което води до по-бързо достигане на терапевтичните нива в сравнение с ригохисат. В резултат на това се достига

по-бързо до аналгезия и се намаляват гастро-интестиналните странични ефекти, поради намаленото контактно време на медикамента със стомашната лигавица.

Клиничните проучвания потвърдиха, че Flatexin е свързан с по-ранно начало на обезболяващото действие в сравнение с други НСПВС.

Buфalino и сътр. (5) съобщават, че в рамките на едно краткосрочно отворено изследване, Flatexin е довел до бърза (начало до 30 минути) и продължителна аналгезия при 966 пациента с болка поради артрит, главоболие, травма, оперативна интервенция и други. В друго отворено изследване върху 3729 пациента с травматични и/или ревматологични заболявания, Rodrigues и сътр. (15) установяват, че Flatexin е свързан с “отлична или много добра” клинична ефективност при 93% от пациентите. Nasbarth и Freire (10) изследват ефикасността на Flatexin при ставни и извънставни посттравматични увреди, хронични болезнени процеси в гръбначния стълб и различни ревматични състояния свързани с болка или възпаление при 774 пациента. Терапевтичната ефикасност на Flatexin е отчетена също като “отлична или много добра” при 93% от случаите.

Tamburro и Galasso (17) сравняват ефикасността и носимостта на 20 mg перорално Flatexin с интрамускулното приложение на 75 mg diclofenac и 100 mg ketoprofen при пациенти с остеоартрит. И трите медикамента показват отчетливо облекчаване на болката в рамките на 30 минути. Прилагането на 1 таблетка Flatexin показва статистически по-кратко време на настъпване на максималния обезболяващ ефект в сравнение с интрамускулното приложение на diclofenac и ketoprofen.

Нещо повече, La Montagna и сътр. (12) наскоро показаха, че капацитетът на ежедневна активност при пациенти с остеоартрит се подобрява постоянно по време на 6 месечната терапия с Flatexin или diclofenac. Въпреки това, статистическо значимо подобрене ($p < 0,05$ срещу началното ниво) се наблюдава още на третия месец при пациенти лекувани с Flatexin, докато в групата на diclofenac такова не се отчита преди шестия месец на лечение.

Няколко изследвания показват, че началото на аналгезията е значително по-бързо в първите половин до един час след приема на 1 таблетка Flatexin, сравнено с riгохисат таблетки при пациенти с остри мускуло-скелетни болки (14,18,21). В изследване (18) включващо пациенти, които страдат основно от посттравматична болка с възпаление на мускулите, сухожилията или ставната капсула, времето нужно за понижаването на интензитета на болката с 50% е до 1 час при Flatexin в сравнение с 3 часа при riгохисат. Освен това при пациентите, получаващи Flatexin е установен по-силен обезболяващ ефект (18). В друго двойно слепо изследване Zarotti и сътр. (21) установяват при 41 пациента с мускуло-скелетна болка, че 1 таблетка Flatexin дневно, овладява по-бързо болката в сравнение с 20 mg riгохисат таблетки. В друго краткосрочно (14 дена) изследване Minisola и Dardano (14) показват, че Flatexin има подобен на riгохисат ефект при шийни и лумбални спондилоартрити, но Flatexin е с по-бързо начало на действието.

Flatexin е по-ефективен в сравнение с tepохисат при облекчаването на остри мускуло-скелетни болки в първите няколко часа след приема на първата доза. Galasso и сътр. (8) показват, че докато и Flatexin, и tepохисат постигат желаните ефекти след 10 денов лечение при професионални спортисти с остри коленни или глезенни травми, Flatexin постига по-висока степен на обезбо-

ляване по време на първите 12 часа след първия прием.

Bornadelli и съпр. (4) установяват при пациенти с хроничен остеоартрит, че лечението с 1 таблетка Flatexin, в сравнение с 20 мг тенохисам веднъж дневно, подобрява съществено нощната болка и болката при пасивни движения. Функционалните ограничения се повлияват на четвъртата седмица, а ефикасността и поносимостта се запазват и на осмата седмица.

Flatexin облекчава острата ревматична и мускулоскелетна болка поне толкова бързо колкото и неоксикамните НСПВС. Flatexin е по-ефективен от парохеп sodium при облекчаването на остра мускулоскелетна болка в първите няколко часа след приема на дозата (7) и е свързан с по-бързо функционално възстановяване при пациенти със спортни травми (9). Подобно на това 1 таблетка Flatexin е по-ефективен по отношение на овладяването на острата мускулоскелетна болка в първите няколко часа след приема на първата доза тиaproфенова киселина от 300 мг и я превъзхожда по обезболяваща активност след многократно приложение (19).

Rossetti и съпр. (16) доказват, че Flatexin постига по-бързо и по-постоянно понижение на интензитета на болката по време на първите 12 часа от лечението в сравнение с metamisole при пациенти с остеоартрит. Davoli и съпр. (6) демонстрират, че Flatexin постига по-бързо и по-силно облекчаване на болката в сравнение с etodolac при пациенти с лумбална болка.

Flatexin се понася добре от пациентите. При несравнителни изследвания на остри мускулоскелетни и ревматични болки поносимостта към Flatexin е оценена като "отлична или добра" при 94% от 3729 (15) и при 774 (10) пациента. В друго отворено изследване честотата на отпадане поради странични ефекти сред пациентите приемащи Flatexin е под 2% (5).

Сравнението на профила на безопасност на Flatexin с други НСПВС при лечението на пациенти с остра ревматична болка също дава положителни резултати. В сравнителни изследвания (18) пациентите лекувани с Flatexin съобщават подобна или по-ниска честота на странични ефекти (15% срещу 23,8%) в сравнение с пациенти лекувани с piroxicam. В сравнение с други НСПВС при лечение на активна мускулоскелетна или ревматична болка Flatexin се понася толкова добре, колкото и tенохисам (4,8), тиaproфенова киселина 300 мг (19), diclofenac 75 мг (17), ketoprofen 100 мг (17) и etodolac 200 мг два пъти дневно (6) и поне толкова добре, колкото парохеп 500 мг (7,9).

Всички изследвания показват, че Flatexin има по-бързо начало на аналгетичния ефект отколкото парохеп, diclofenac, ketoprofen, etodolac, piroxicam, тиaproфенова киселина, tенохисам и metamisol при пациенти с остра мускулоскелетна и ревматична болка. Това свойство на Flatexin е предимство при остри болкови пристъпи, когато се налага бързо обезболяване. Нещо повече, свързването на piroxicam с цикличния олигозахарид β -cyclodextrin не понижава дългосрочната му ефикасност и поносимостта му. Тези резултати правят Flatexin (piroxicam- β -cyclodextrin) подходящо НСПВС за краткосрочното облекчаване на остра болка и възпаление и за дългосроч-

ното овладяване на хронични състояния като остеоартрит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Болки в гърба. София, 2002, 118 стр.
2. Amlie, E., Weber, H., Holme, I. Treatment of acute low back pain with piroxicam: Results of a double-blind placebo-controlled trial. Spine, 1987, 12, 473-476.
3. Aoki, T., Kuroki, Y., Kageyama, T., et al. Multicentre double-blind comparison of piroxicam and indomethacin in the treatment of lumbar diseases. Eur. J. Rheum. Inflamm., 1983, 6, 247-252.
4. Bornadelli, P., Oliani, C., Monici Preti, P.A., et al. Efficacy and gastrointestinal tolerability of beta-cyclodextrin-piroxicam and tenoxicam in the treatment of chronic osteoarthritis. Clin. Ther., 1990, 12, 6, 547-555.
5. Bufalino, L., Oliani, C., Gardini, F., et al. Studio multicentrico sugli effetti di piroxicam beta ciclodestrina nel trattamento degli stati dolorosi acuti a diversa etiologia. Basi Razionali della Terapia, 1990, 20, 227-239.
6. Davoli, L., Ciotti, G., Biondi, M., et al. Piroxicam-beta-cyclodextrin in the treatment of low back pain. Controlled study vs etodolac. Curr. Ter. Reserach, 1989, 46, 5, 940-947.
7. Di Matteo, L., Fratelli, V., Oliani, C., et al. La spalla dolorosa semplice: efficacia analgica e tollerabilità del trattamento con il complesso piroxicam-beta-ciclodestrina. Arch. Med. Interna, 1989, 41, 4, 261-272.
8. Galasso, G., Tamburro, P., Vecchiet, L. Analgesic activity of beta-cyclodextrin-piroxicam and tenoxicam in acute soft tissue injuries. Adv. Ther., 1990, 7, 1, 43-50.
9. Ganzit, G.P., Gribaudo, C.G., Versini, F., et al. Piroxicam-beta-cyclodextrin in acute sports injuries. Controlled study versus naproxen sodium. Curr. Therapeutic Res., 1989, 46, 3, 452-461.
10. Hacbarth, E.T., Freire, C.A. Beta-ciclodestrina piroxicam comprimidos em traumatismos articulares e extra-articulares, patologias dolorosas no cronicas da coluna vertebral e doencas reumaticas em geral, com componente doloroso/ inflamatorio. Estudio multicentrico. Rev. Bras. Med., 1996, 53, 7, 691-696.
11. La Montagna, G., Parenti, M., Oliani, C., et al. Beta-ciclodestrina-piroxicam nel trattamento delle fasi attive della patologia osteoartrosica. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 1990, 12, 265-272.
12. La Montagna, G., Tirri, G., Cacao, E., et al. Quality of life assessment during six months of NSAID treatment (Gonarthrosis and Quality of life (GOAL) Study). Clin. Exp. Rheumatol., 1998, 16, 49-54.
13. Lee, C.R., Balfour, J.R., Piroxicam-b-Cyclodextrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in rheumatic diseases and pain states. Drugs, 1994, 48, 6, 907-929.
14. Minisola, G., Dardano, B. Valutazione dell' attiva analgica e della tollerabilità del piroxicam nel dolore cronico da cervicartrosi e da lombartrosi. Clin. Ter., 1989, 131, 73-92.
15. Nardelli, P., Marino, G., Luca, A., Marcolongo, R. Piroxicam-beta-cyclodextrin in the treatment of rheumatic pain. A controlled trial vs piroxicam. Data on file. Chiesi farmaceutici, 1990.
16. Rodrigues, E.J., Brito Neto, A.J., Cunha, J., et al. Estudo multicentrico do complexo b-ciclodestrina piroxicam nas patologias traumaticas e reumatologicas. Avaliacao da eficacia terapeutica e da tolerancia da b-ciclodestrina piroxicam. Rev. Bras. Med., 1995, 52, 2, 88-97.
17. Rossetti, A., Musiari, L., Bonati, P.L., et al. Effetto analgesico di piroxicam-beta-ciclodestrina. Studio controllato verso dipirone (metamisole). Algos, 1988, 5, 30-34.
18. Tamburro, P., Galasso, G. Studio clinico controllato sull' effetto analgico del complesso piroxicam-beta-ciclodestrina nel dolore acuto musculoscheletrico e/o articolare. Reumatologo, 1989, 6, 237-241.
19. Tamburro, P., Galasso, G. Efficacia e tollerabilità del piroxicam-beta-ciclodestrina nel trattamento del dolore musculoscheletrico. Reumatologo, 1989, 10, 104-107.
20. Tamburro, P., Gallasso, G. Il trattamento del dolore da flogosi o traumatismo dei tessuti molli periarticolari b-ciclodestrina piroxicam vs ac. tiaprofenico. Arch. Med. Interna, 1990, 42, 73-82.
21. Videman, T., Osterman, K. Double-blind parallel study of piroxicam versus indomethacin in the treatment of low back pain. Ann. Clin. Res., 1984, 16, 156-160.
22. Zarotti, F., Boscarino, G., Serra, G., et al. Trattamento del dolore musculoscheletrico a diversa etiologia con complesso piroxicam-beta-ciclodestrina. Orthoped. Traumatol. Oggi., 1988, 8, 305-312.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р Иван Миланов, дмн

СБААНП "Св. Наум"

ул. "д-р Любен Русев" № 1

1113 София

e-mail: milanovivan@hotmail.com

Оригинални статии

НЕДИСКОГЕННИ РАДИКУЛОПАТИИ В ЛУМБОСАКРАЛНАТА ОБЛАСТ

Ст. Габровски, Н. Габровски, Е. Кръстев, К. Узунув, Г. Поптодоров,
С. Кондов, В. Георгиева

Секция по спешна неврохирургия, МБАЛСМ "Н.И. ПИРОГОВ"

SUMMARY

NONDISCOGENIC LUMBOSACRAL MONORADICULOPATHY

St. Gabrovsky, N. Gabrovsky, E. Krastev, K. Uzunov, G. Poptodorov, S. Kondov, V. Georgieva

INTRODUCTION: The lumbosacral monoradiculopathy (LSMRP) is usually caused by degeneration of the spine and is one of the most frequently observed symptoms in the neurological and neurosurgical practice. In about 5% the LSMRP is not due to spinal degeneration. The aim of the actual study is to share our experience with the LSMRP that are not of traumatic or degenerative origin and present a surgical interest.

CLINICAL PRESENTATION: For the period 1995-2005 we observed 35 cases of LSMRP that are not of traumatic or degenerative origin and present a surgical interest. Usually the initial diagnosis was disc herniation. The final diagnosis in the presented cases was obtained after CT/MRI, surgical verification and histological examination. The LSMRP in our series were due to: neuromas - 7 cases (20,0%), metastases - 11 (31,4%), ganglioglioma - 1 (2,9%), teratoma - 1 (2,9%), cysts - 6 (17,1%), varicous vessels - 4 (11,4%), lipoma - 2 (5,7%), angiolioma - 1 (2,9%), meningioma - 1 (2,9%) and ependymoma - 1 case (2,9%).

CONCLUSION: The lumbosacral monoradiculopathy may be caused by a broad specter of nondisco-genic pathologies that have to be considered in the differential diagnosis.

РЕЗЮМЕ

УВОД: Лумбосакралната монорадикулопатия (АСМРП) обикновено се дължи на дегенеративни промени на гръбначния стълб и е сред най-честите симптоми, които се срещат в ежедневната неврологична и неврохирургична практика. В около 5% от случаите причината за АСМРП не е резултат на дегенеративни. В настоящото проучване представяме нашия опит с АСМРП, които не са травматични, не са дегенеративни и представляват хирургичен интерес.

КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ: За период от 10 години – 6 в неврохирургичната клиника на МБАЛ „Царица Йоанна” и 4 в МБАЛСМ „Н.И. Пирогов” са наблюдавани общо 35 случая на лумбосакрални радикулопатии, които не са травматични, не са дегенеративни и представляват хирургичен интерес. Най-честата работна диагноза е била дискова херния. Окончателна диагноза е поставена след извършване на КТ и/или ЯМР, хирургична верификация и хистологично изследване. Причините за тези 35 случая на недискогенни АСРП са били: невриноми - 7 случая (20,0%), метастази - 11 (31,4%), ганглиоглиом - 1 (2,9%), зрял тератом - 1 (2,9%), кисти - 6 (17,1%), варикозни съдове - 4 (11,4%), липом - 2 (5,7%), ангиолипом - 1 (2,9%), менингеом - 1 (2,9%) и епендимом - 1 случай (2,9%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Лумбосакралната монорадикулопатия

може да бъде предизвикана от широк кръг патологични, които трябва да се имат предвид в диференциално-диагностичен план.

УВОД

Монорадикулопатията е сред най-характерните изяви на дисковата болест, поради което е и сред най-честите симптоми, които се срещат в ежедневната неврологична и неврохирургична практика. В около 5% от случаите причината за радикулопатии в лумбосакралната област не е резултат на дегенеративни промени. В тези 5% се наблюдава значително многообразие от патологични процеси. Цел на настоящото проучване е да представи нашият опит с лумбосакрални радикулопатии, които не са травматични, не са дегенеративни и представляват хирургичен интерес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

За период от 10 години (1995-2005) – 6 в неврохирургичната клиника на МБАЛ „Царица Йоанна” и 4 в МБАЛСМ „Н.И. Пирогов” са наблюдавани общо 35 случая на лумбосакрални радикулопатии, които не са травматични, не са дегенеративни и представляват хирургичен интерес. Най-честата работна диагноза е била дискова херния. Окончателна диагноза е поставена след извършване на КТ и/или ЯМР, хирургична верификация и хистологично изследване. Причините за тези 35 случая на недискогенни лумбосакрални радикулопатии са представени в таблица 1.

От представените 7 случая с неврином, 3 са били тип

Табл. 1. Причина за недискогенни радикулопатии в лумбосакралната област в настоящата серия.

Патология	N	%
неврином	7	(20,0%)
метастази	11	(31,4%)
ганглиоглиом	1	(2,9%)
зрял тератом	1	(2,9%)
кисти	6	(17,1%)
варикозни съдове	4	(11,4%)
липом	2	(5,7%)
ангиолипом	1	(2,9%)
менингеом	1	(2,9%)
епендимом	1	(2,9%)
	35	(100%)

“пясъчен часовник”, а останалите 4 - изцяло в спиналния канал.

Метастазите са били 11, от които 2 - на коренчето, 3 - на костните структури, 4 – епидурално, 2 - субду-

рално (1 от медулобластом и 1 от пинеобластом).

Кистите са общо 6, от които 2 арахноидални субдурални, 1 арахноидална епидурална, 2 синовиални кисти и 1 киста на Тарлов (лекувана хирургично).

Обемът на интервенцията и постоперативния клиничен ход са зависели от находката и не са обект на настоящия материал.

ОБСЪЖДАНЕ

В ежедневната неврологична и неврохирургична практика, лумбосакралната монорадикулонпатия (АСМРП) най-често се асоциира с различните етапи от дегенерацията на интервертебралния диск. Съвременните методи за образна диагностика решават проблема с диференциалната диагноза на АСМРП. Въпреки това, клиничистът трябва да има предвид, че макар и рядко АСМРП може да бъде предизвикана от широк кръг патологични.

В настоящия материал са представени случаи на АСМРП, които не са травматични, не са дегенеративни и представляват хирургичен интерес. При тази селекция от изследването отпадат: радикулити с друга етиология (напр. херпес зостер), радикулити с екстраспинална етиология (напр. при тромбоза на бифуркацията на аортата, при експанзия на неопластичен процес от малкия таз) (8, 17). Предложената в литературата честота за недискогенните АСМРП отговарящи на горните условия е около 5% (5, 17).

Класифицирането на причините за недискогенните АСМРП може да бъде изключително сложно поради разнообразието на възможните хистологични диагнози, локализация (суб-, епидурално гр.) и етиология (травматична, съдова и гр.). Според опита представен в настоящата серия, причините за недискогенните АСМРП, в обобщен вид могат да се разделят на: неопластични, кисти и други (по-рядко срещани).

В групата на неопластичните процеси, които могат да се изявят клинично предимно с АСМРП влизат разнообразни по своята хистология първични и вторични новообразувания. В обзорен материал на Куитчикова, в серия от 1467 болни с гръбначни тумори, в 197 случая (13%), първоначалната диагноза е насочвала към различните етапи от дегенерацията на интервертебралния диск (9).

В настоящата серия най-честа причина за АСМРП бяха метастазите и невриномите.

Метастазите могат да бъдат разположени както интрадурално, така и екстрадурално с вторична компресия. В настоящата серия метастазите бяха 11, от които 9 – епидурално, 2 - субдурално (1 от медулобластом и 1 от пинеобластом).

Невриномите често се представят с АСМРП като водеща симптоматика (1, 4) – фигура 1. От представените в настоящата серия 7 случая с неврином, 3 са били тип “пясчен часовник”, а останалите 4 - изцяло в спиналния канал.

С водеща симптоматика АСМРП могат да се проявят неопластични процеси с разнообразна хистология. Екстрадурално са описани остеоом, остеобластом, хондром, ангиом, миелом, хордом, а интрадурално: менингеом, епендимом, липом и др. (5, 10, 17) – фигура 2.

Същевременно трябва да се има предвид, че доказването на неопластичен процес не изключва наличието на дегенеративни промени, които да предизвикват АСМРП. Диференциалната диагноза и лечението при подобни случаи може да бъде предизвикателство (2).

Кистичните образувания в лумбосакралната област се откриват в 4-17% като случайна находка при КТ/ЯМР. Когато са клинично изявени, АСМРП често е водещ симптом (3). Според Goyal (6) тези лезии се разделят на: периневрални кисти, менингеални дивертикули, интрадурални кисти, екстрадурални кисти, травматични кисти. Navor (13) предлага разделяне на 3 групи: екстрадурални кисти без нервни елементи, екстрадурални кисти с нервни елементи и интрадурални кисти. В нашата серия кистите бяха общо 6, от които 2 арахноидални субдурални, 1 арахноидална епидурална, 2 синовиални кисти и 1 лекувана хирургично киста на Тарлов.

Лумбосакралната монорадикулонпатия е сред най-честите симптоми, които предизвикват синовиалните кисти в тази област - фигура 3 и 4. Веднъж появила се АСМРП обикновено слабо се повлиява от консервативно лечение. Хирургичната ексцизия на кистата и коагулация на синовиалната мембрана при запазване на ставата е с добър терапевтичен резултат (16). И двете лумбални синовиални наблюдавани в настоящата серия бяха с добро повлияване от хирургичното лечение.

Кистите на Тарлов се срещат в около 4% от населението като най-често са асимптомни. В около 20% от случаите те предизвикват радикуларна болка и/или нарушения в микцията и/или еректилна дисфункция. Предпочитаното лечение е консервативно, но постоянните, неповлияващи се от покой и медикаменти болки, както и остро настъпилата инконтиненция са индикации за хирургично лечение (12). Кистата на Тарлов представена в настоящата серия беше с добро повлияване от хирургичното лечение.

С водещ симптом АСМРП могат да се изявят и множество патологичи със съдов, инфекциозен и паразитен произход като например: ехинококоза, дисцит, спондилодисцит, епидурален абсцес, епидурален хематом и други (5). Като причина за АСМРП са описани и епидурални варици, симулиращи екстремно латерална дискова херния. Според авторите, клиничната, КТ и ЯМР диференциална диагноза е на практика невъзможна (15). В настоящата серия са описани 4 подобни случая с добро повлияване от хирургичното лечение.

Turgut съобщава за бруцелозен спондилодисцит, протекъл с лумбалгия, хипестезия по S1 дерматом в гясно и Ласег положителен на 40 градуса. Първоначалната диагноза е била дискова херния. Окончателната диагноза е поставена след ЯМР и серологични изследвания. Авторът подчертава, че през последните години е наблюдавано увеличение на случаите на бруцелоза в Турция и предвид агресивния характер на заболяването, ранната диагноза е от съществено значение за благоприятния изход (19).

Лаймската болест в 40-50% се изявява с неврологични усложнения. Макар обикновено да се касае за симетричен полирадикулоневрит като синдром на Guillain-Barré, на Fisher или на Elsberg, в редки случаи, Борелиозата може да се изяви с лумбосакрален монорадикулоневрит, който да наподобява симптомите при дискова херния. Meier описва 3 такива случая, при 2 от които се е стигнало до хирургично лечение, преди да се постави правилната диагноза (11).

Като рядка причина за АСМРП са описани кристални отлагания в спиналния канал при подагра. Отлаганията най-често са екстрадурални и по изключение – интрадурални (7, 14).

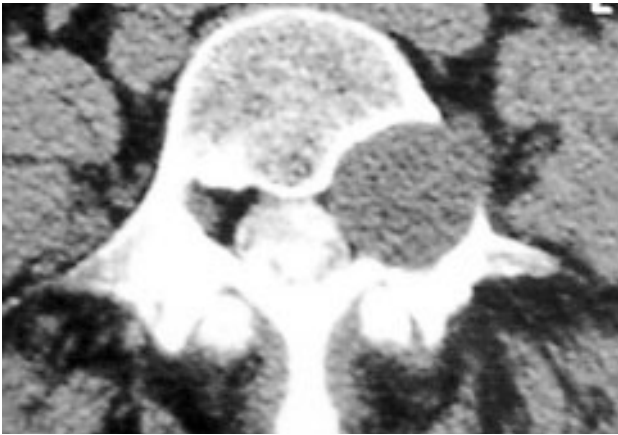
Като причина за дългогодишна АСМРП Rossiti описва случай на мигрирал от ЗЧЯ хемостатичен клипс. Болният е бил опериран по повод астроцитом в ЗЧЯ. Седем-

надесет години след операцията се появява лумбалгия с хиперестезия по L4 дерматом. Проведените изследвания доказват хемстатичен клипс в L4 коренче, който е отстранен оперативно (18).

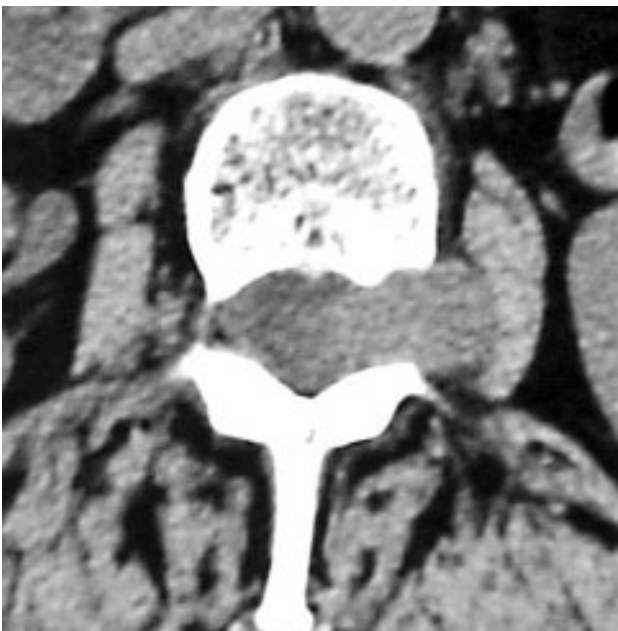
По отношение на клиниката трябва да се обобща, че АСМРП често не може да се различи от тази при дискова херния. Специфични особености, на които трябва да се обърне внимание и които насочват към недискогенна етиология на АСМРП са: болката не е строго монорадикулерна (повече от 1 ниво, двустранна), не намалява при покой и/или е необичайно интензивна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лумбосакралната монорадикулопатия може да бъде предизвикана от широк кръг патологии, които трябва да се имат предвид в диференциално-диагностичен план.



Фиг. 1. Неврином на L5 коренче - ЯМР.



Фиг. 2. Параганглиом на ниво L3-4 - ЯМР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alday, R., Martin, C., Paz, J., Coloma, G., de Campos, J.: Neurinomas of the cauda equina as a cause of lumbar sciatica. *Rev Clin Esp.* 187(1):18-21, 1990.
2. Borm, W., Gleixner, M., Klasen, J.: Spinal tumors in coexisting degenerative spine disease--a differential diagnostic problem. *Eur Spine J.* 13(7):633-8, 2004.
3. Bourgeois, Ph., Gaillard, S., Chastanet, P., Christiaens, J.: Kystes periradiculaire sacres. *Neurochirurgie*, Vol. 43(4) : 237-244, 1997.



Фиг. 3 и 4. Синовиална киста L5-C1 – ЯМР.

4. Cervoni, L., Celli, P., Scarpinati, M., Cantore, G.: Neurinomas of the cauda equina clinical analysis of 40 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 127(3-4):199-202, 1994.
5. Duplay, D.: Les sciatique chirurgicales non discales. *Neurochirurgie*, Vol. 24 (5) : 283-337, 1978.
6. Goyal, R., Russel, N., Benoit, B., Belanger, J.: Intra spinal cysts – a classification and literature review. *Spine*, Vol. 12: 209-213, 1987.
7. King, J., Nicholas, C.: Gouty arthropathy of the lumbar spine: A case report and review of the literature. *Spine*, 22: 2309-2312, 1997.
8. Kleiner, J., Donaldson, W., Curd, J., Thorne, R.: Extraplural causes of lumbosacral radiculopathy. *J Bone Joint Surg Am. J.*, 73(6): 817-821, 1991.
9. Kyutchukov, G.: Errors in the differential diagnosis between spinal cord tumors and diseases of the intervertebral disks. *Medicina I fizikultura*, Vol. II: 62-68, 1986.

10. Mattle H.: Diagnosis and differential diagnosis of back pain from the neurological point of view. *Schweiz Med Wochenschr.* 8;116(45):1550-60, 1986.
11. Meier, C., Reulen, H., Huber, P., Mumenthaler, M.: Meningoradiculoneuritis mimicking vertebral disc herniation. A "neurosurgical" complication of Lyme-borreliosis. *Acta Neurochir (Wien).* 98(1-2):42-6, 1989.
12. Mummaneni, P., Pitts, L., McCormack, B., Corroo, J., Weinstein, Ph.: Microsurgical treatment of symptomatic sacral Tarlov cysts. *Neurosurgery*, Vol. 47 (1): 74-79, 2000.
13. Nabors, M., Pait, T., Byrd, E., Karim, N., Davis, D., Kobrine, A., Rizzoli, H.: Updated assessment and current classification of spinal meningeal cysts. *J Neurosurg.*, 68(3): 366-77, 1988.
14. Paquette, S., Lach, B., Guiot, B.: Lumbar radiculopathy secondary to gouty tophi in the filum terminale in a patient without systemic gout: case report. *Neurosurgery.* 46(4):986-8, 2000.
15. Pekindil, G.: Symptomatic lumbar foraminal epidural varix. Case report and review of the literature. *British Journal of Neurosurgery*, 11(2): 159-160, 1997.
16. Pirotte, B., Gabrovsky, N., Massager, N., Levivier, M., David, P., Brotchi, J.: Synovial cysts of the lumbar spine: Surgery-related results and outcome. *Journal of Neurosurgery*, 99 (1 SUPPL.): 14-19, 2003.
17. Prestar, F., Jolleribeck, B.: Differential diagnosis of lumbar disc disease – experiences with more than 3000 operations of the lumbar spine. *Zentralbl Neurochir*, 56(1): 12-18, 1995
18. Rossiti, S., von Essen, C., Roos, A.: Lumbar radiculopathy caused by a lost silverclip. *Neurochirurgia* 36 (4): 135-136, 1993.
19. Turgut, M., Sendur, O., Gurel, M.: Brucellar spondylodiscitis in the lumbar region. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003 Apr;43(4):210-2.

Оригинални статии

ХРОНИЧНА ВЪЗПАЛИТЕЛНА ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ (ХВДП) – ОСОБЕНОСТИ В КЛИНИЧНОТО ПРОТИЧАНЕ И ПРОГНОЗА

Д. Атанасова
УМБАЛ „Царица Йоанна”, клиника по неврология

SUMMARY

CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY (CIDP) – CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS

D. Atanasova

CIDP is a symmetric sensory-motor polyneuropathy with chronic-progressive or relapsing course. It is separated as a heterogenous syndrome, consisting of several types, which distinct from classic CIDP via their clinical course, therapeutic response and prognosis. The aim of the study is to investigate the clinical course of CIDP, as well as its prognosis for recovery of the patients.

MATERIALS AND METHODS: 23 patients were examined – 15 males and 8 females, who fulfilled clinical, cerebrospinal and EMG criteria proposed from INCAT group, 2001. We included patients only with idiopathic CIDP. All of the patients were followed up via neurological examination, as well as EMG. The MMT and functional scale of motor deficit were used for assume of the degree of recovery of the patients in different periods.

RESULTS: In CIDP group preceding conditions had less incidence in comparison to GBS. The initial neurological symptoms in CIDP more frequent start from lower extremities with motor and sensory deficits. Disturbances in deep sensation, severe muscle hypotrophy and tremor are more characteristic for the CIDP. The CIDP patients have a worse prognosis for recovery in comparison to the GBS patients at the end of the first year of the disease.

KEY WORDS: CIDP, polyneuropathy, recovery

РЕЗЮМЕ

ХВДП представлява хронично-прогресивна или пристъпно-ремитентна, симетрична сензомоторна полиневропатия. Тя е обособена като хетерогенен синдром, съставен от няколко варианти, които се различават от класическата ХВДП по клиничната си картина, терапевтично повлияване и прогноза. Целта на настоящето изследване е да се проучат особеностите в клиничното протичане на ХВДП, както и да се определи нейната прогноза по отношение на възстановяването на пациентите.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ: изследвани са общо 23 пациенти – 15 мъже и 8 жени, които отговарят на клиничните, ликворологични и електромиографски критерии, предложени от групата INCAT, 2001 година. В групата са включени пациенти само с идиопатична ХВДП. Всички болни са проследени по отношение на неврологичния статус и електромиографски с оглед динамиката на заболяването. Използван е метода на мануалното мускулно тестване (ММТ), както и функционална скала за двигателен дефицит (ФСДД) за оценка на степента на възстановяване на пациентите в различни времеви периоди.

РЕЗУЛТАТИ: При ХВДП в значително по-малък процент от случаите се регистрират предшестващи отключващи състояния в сравнение със синдрома на Гилен-Баре. Началните неврологични симптоми при ХВДП най-често започват от долните крайници със съчетание на отпадна двигателна и сетивна симптоматика. За ХВДП са по-характерни разстройствата в дълбоката сетивност, развитието на мускулни хипотрофии, изразени в по-тежка степен, както и тремор на крайниците. Пациентите с ХВДП имат по-лоша прогноза за пълно възстановяване в сравнение с пациентите със СГБ в края на първата година от началото на заболяването.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ХВДП, полиневропатия, възстановяване

ХВДП представлява хронично-прогресивна или пристъпно-ремитентна, симетрична сензомоторна полиневропатия, с белтъчно-клетъчна дисоциация в церебро-спиналната течност, електрофизиологични данни за демиелинизация и патоморфологични данни за периваскуларна възпалителна инфилтрация (7). Точното разпространение на ХВДП в световен мащаб все още не е установено, най-вероятно поради затрудненията, които съществуват при нейното диагностициране. Последни проучвания съобщават годишна заболеваемост от 1 до 7.7/100 хиляди население (9,10). Според Дуск и съавтори ХВДП съставлява 21% от всички криптогенни невропатии (2). Според други автори ХВДП е причина за хронични невропатии в 6% от възрастните пациенти (12).

ХВДП е обособена като хетерогенен синдром, съста-

вен от няколко варианти, които се различават от класическата ХВДП по клиничната си картина, терапевтично повлияване и прогноза. Понастоящем всички придобити демиелинизиращи невропатии с неустановена етиология се причисляват към ХВДП (8).

Целта на настоящето изследване е да се проучат особеностите в клиничното протичане на ХВДП, както и да се определи нейната прогноза по отношение на възстановяването на пациентите.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

За период от 3,5 години проспективно са изследвани 23 пациенти – 15 мъже и 8 жени, които са диагностицирани в клиника по неврология към МБАЛ „Царица Йоанна“, София. При хоспитализацията всички пациенти са изпълнили задължителните критерии за включване в групата – клинични, ликворологични и електромиографски, приети от групата INCAT, 2001 година (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment group) (4):

- **клинични критерии** – развита симетрична проксимална и дистална мускулна слабост в повече от един крайник, съчетана със сухожилно-нагкостна хипо- до арефлексия и прогресия на заболяването над 2 месеца. Като *подкрепящи диагнозата* симптоми са взети предвид – клинични данни за предимно дистална мускулна слабост, регистриране на сетивни отпадни и/или възбудни симптоми.
- **ликворологични критерии** – регистриране на белтъчно-клетъчна дисоциация – хиперпротеинемия $> 0,46 \text{ g/L}$, без данни за плеоцитоза – до 8-10 мононуклеарни левкоцити $\times 106/l$. Ликворното изследване е проведено при 20 от пациентите.
- **електромиографски критерии** – да са изпълнени два от четирите критерии за демиелинизация в два или повече периферни нерви или наличие на един критерий в три периферни нерви (забавена скорост на провеждане по двигателните влакна под 70% от долната граница на нормата (ДГН); частичен блок на провеждане по двигателните влакна на ръцете и краката $> 20\%$ от горната граница на нормата (ГГН); или абнормна темпорална дисперсия $> 15\%$ от ГГН; удължени дистални моторни латенции над 125% от ГГН; намален процент или липсващи F-вълни; удължени латенции на F – вълните над 120% от ГГН). ЕМГ е проведено неколкостранно при всички пациенти.
- **хистологични критерии** – (незадължителни за диагнозата). При нашите пациенти не са провеждани патоморфологични изследвания, тъй като се налага мнението, че диагнозата се поставя чрез изпълнение на задължителните клинични, ликворологични и електромиографски критерии, докато хистологичните критерии са подкрепящи диагнозата и не са задължителен стадий за нейното изясняване (4,11).

В групата са включени пациенти само с идиопатична ХВДП и са изключени болни, при които е установена клинична и лабораторна констелация за други причини или заболявания водещи до хронични невропатии.

Всички пациенти са проследени по отношение на неврологичния статус и електромиографски с оглед динамиката на заболяването. Използван е метода на *мануалното мускулно тестване (ММТ)* (6) за обективна количествена оценка на мускулната слабост в шест степени.

Тежестта на двигателна имобилизация при всички пациенти е оценена съгласно предложената от Hughes и съавтори през 1978 година (5), широко използвана *функционална скала за двигателен дефицит (ФСДД)* в шест степени.

Ликворна електрофореза и изследване на гамаглобулини са провеждани еднократно при 12 от пациентите.

РЕЗУЛТАТИ

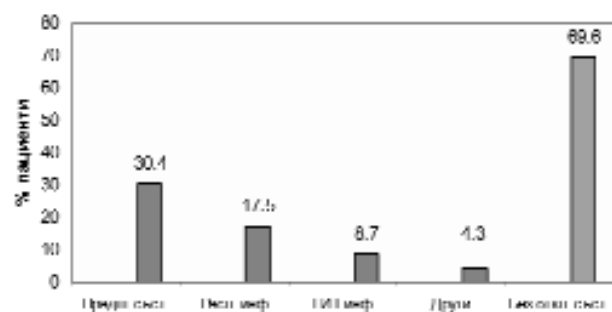
В групата са включени общо 23 пациенти с идиопатична ХВДП, от които 15 са мъже и 8 жени на средна възраст 54.8 години (от 16 до 81 години). Разпределението на пациентите по възраст и пол е представено в табл. 1.

Табл. 1. Разпределение на пациентите по възраст и пол

Възраст	Общ брой	Средна
Мъже	15	55 г.
Жени	8	54 г.

Девет от случаите с ХВДП (39.1%) са диагностицирани до първата година от началото на заболяването, при 7 (30.4%) диагнозата е поставена до втората година от началото (от 13-я до 24-я месец), един болен (4.3%) е диагностициран до третата година (от 25-я до 36-я месец) и при 6 случая (26.1%) диагнозата е поставена след третата година от началото на заболяването. Трудно е да се определи сезонност на изява на ХВДП.

Предшестващи заболяването отключващи състояния се регистрират при 7 (30.4%) от всички пациенти с ХВДП. Респираторна инфекция на горните дихателни пътища е отчетена при 4 (17.5%) от тях, данни за остър гастроинтестинален синдром – при 2 (8.7%) и само при един пациент (4.3%) началото на симптоматиката е било предшествано от приложение на противобясна ваксина. При останалите 16 (69.6%) пациенти не са установени сигурни анамnestични данни за предшестващи вирусни или други отключващи състояния. Латентното време за поява на първите неврологични симптоми след прекарана вирусна инфекция или други отключващи фактори е 50.6 дни (от 10 дни до 6 месеца). Представените данни за честотата и вида на предшестващите състояния при ХВДП са показани на фиг. 1.



Фиг. 1. Честота и вид на предшестващи състояния при ХВДП

Най-честият *начален симптом на клинична изява* при ХВДП е от страна на долните крайници – при 15 (65.2%) от пациентите: слабост в краката – 6 болни (26.1%), следвана от изтръпване и слабост в същите – 5 болни (21.7%) или само изтръпване в областта на долни крайници – 4 (17.4%). Вторите по честота начални симптоми са свързани с презентация само на сетивна отпадна симптоматика – при 6 от болните (26.0%): изтръпване в ръцете или в четирите крайника. Най-редките симп-

томи са представени от парестезии и спонтанна болка в четирите крайника при двама пациенти (8.6%). Честотата и вида на началните неврологични симптоми при ХВДП са представени в табл. 2.

Табл. 2. Начални неврологични симптоми при пациенти с ХВДП

Начални симптоми	ХВДП	
	n	%
Горни крайници:		
- парестезии	3	13.0
- слабост	-	-
- изтръпв.+ слабост	-	-
Долни крайници:		
- изтръпване	4	17.4
- слабост	6	26.1
- изтръпв.+ слабост	5	21.7
Четири крайника:		
- изтръпване	3	13.0
- слабост	-	-
- болка и парестезии	-	-
Дифузна спонтанна болка	2	8.7
Булбарна пареза	-	-

При всички пациенти са установени клинични данни за вяли парези при хоспитализацията. При 15 (65.2%) от тях парезите са симетрично представени, докато при 8 (34.8%) – асиметрично. При по-голяма част от болните – 19 (82.6%) парезите обхващат *предимно долните крайници*. При 15 (65.2%) от случаите парезите са локализираны предимно в дисталните отдели на крайниците. По скалата за ММТ по-голяма част от пациентите – 19 (82.6%) са оценени със степен 4 - пълен обем на движение срещу гравитацията и различна степен на съпротива, следвани от 4 пациенти оценени със степен 3 - пълен обем на движение срещу гравитацията.

Сетивните субективни оплаквания при ХВДП се установяват при всички пациенти и имат голяма продъл-

Табл. 3. Клинична характеристика на ХВДП

	ХВДП	
	n	%
Сетивни нарушения:		
- дист. хипестезия	13	56.5
- дист. хиперестезия	3	13.0
- спонтанна болка	2	8.7
- без сет. нарушения	5	21.7
Дълбока сетивност:		
- нарушена	12	52.2
- запазена	11	47.8
СНР хипо-, арефлексия		
- ДК > ГК	15	65.2
- генерализирана	8	34.8
Мускулни хипотрофии:		
- липсват	3	13.0
- налични	20	87.0
ЧМН:		
- VII	1	4.3
- IX – X	2	8.7
- III – IV – VI	1	4.3
Автономни нарушения	4	17.4
Дихателни нарушения	-	-

жителност на изява. Най-честите сетивни симптоми, които се регистрират при 12 (52.2%) от болните са парестезии и спонтанни болки, локализираны при 14 (60.9%) от случаите в областта на *горни и долни крайници*. При 22 (95.7%) от пациентите те обхващат дисталните им отдели или са дифузно разпространени – само при един (4.3%) от случаите. Изчислената средна продължителност на възбудна сетивна симптоматика при пациентите с ХВДП е 31.3 месеца.

При по-голяма част от болните с ХВДП – 18 (78.3%) се установяват *обективни разстройства в повърхностната сетивност*. Най-често се регистрира дистална хипестезия за болка и допир – при 13 (56.5%) от случаите или дистална хиперестезия – при 3 (13.0%) болни. Обективните отклонения в дълбоката сетивност се регистрират в голям процент от случаите – 12 (52.2%) пациенти (табл. 3).

При ХВДП се установяват *мускулни хипотрофии* при 20 (87.0%) от болните. При 11 (47.8%) от тях те са изразени в средно тежка степен и при 9 (39.1%) – в лека степен. Най-честата локализация на установените хипотрофии са дисталните мускули на ръцете и краката – при 10 (43.5%) от случаите (табл. 3).

При 5 (21.7%) от пациентите е наблюдаван тремор в ръцете (висококачествен, предимно постурален и интенционен). При 20 (87.0%) от всички ХВДП случаи разпространението на неврологичните симптоми има възходящ характер и при 3 (13.0%) – низходящо разпространение.

Засягането на *черепно-мозъчните нерви* е в много малък процент от болните – само при 4 (17.3%) от всички пациенти. При 2 (8.7%) от тях участват п. glossopharyngeus и п. vagus, при един пациент (4.3%) е засегнат п. facialis и при един болен (4.3%) – очевизателните нерви (III, IV и VI-ти ЧМН). При 2 (8.7%) от тези пациенти ЧМН са засегнати симетрично, а при останалите (8.7%) – асиметрично (табл. 3).

Разстройства в автономната нервна система са регистрирани в малък процент от случаите – само при 4 (17.4%) болни. Най-честият регистриран симптом е хиперхидроза на горната половина на тялото – при 3 (13.0%) от болните, следван от артериална хипертензия – при 1 (4.3%) случай. Началото на поява на дисавтономните симптоми при пациентите с ХВДП е средно на 6-я месец от началото на заболяването (от 2-я до 48-я месец). Средната продължителност на симптомите е 16.3 дни (от 3 до 45 дни).

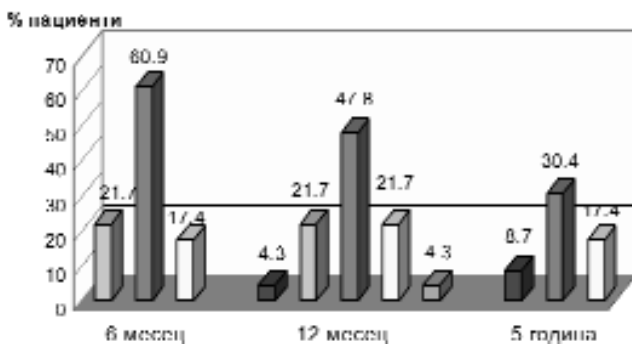
В групата пациенти с ХВДП не са регистрирани дихателни нарушения.

Клиничен курс на заболяването: при почти всички пациенти – 22 (95.7%) е установено, че прогресията на симптомите е *повече от 8 седмици* и само при един пациент (4.3%) заболяването е прогресирало между 4-та и 8-та седмица, т.е. с подостро начало. При 15 (65.2%) от случаите ХВДП има *хронично-проградиентен ход* и при 8 (34.8%) – *хронично-ремитентен ход*. Средният брой пристъпи (до момента на проследяването) на пациентите с пристъпно-ремитентен ход е 5 (от 2 до 13 пристъпа).

Средната продължителност на болничния престой в групата е 22 дни (от 4 дни до 3.3 месеца).

Пациентите са проследявани на 6-я и 12-ти месец и при част от тях (13 болни) на 5-та година от началото на заболяването. Всички пациенти са оценени по ФСДД и се установява, че на *шестия месец липсват случаи с пълно възстановяване на симптоматиката*. При 14 (60.9%) от тях се установява, че могат да ходят без

придружител (обслужват се самостоятелно) – степен 2 по ФСДД; 5 (21.7%) – имат минимални субективни и обективни двигателни нарушения, които не повлияват социалния им живот (степен 1 по ФСДД) и 4 (17.4%) – способност да ходят само с придружител (5 метра) (степен 3 по ФСДД). На 12-я месец от началото на заболяването само един пациент (4.3%) се е възстановил напълно. По-голяма част от тези болни са оценени със степен 2 по ФСДД – могат да ходят без придружител и само един пациент (4.3%) – невъзможност да ходи – обездвижен на легло (4-та степен по ФСДД). На 5-тата година двама пациенти (8.7%) са напълно възстановени. Отново най-голям процент от болните са оценени със степен 2 по ФСДД – 7 (30.4%) и само 4 (17.4%) имат резидуален неврологичен дефицит – способност да ходят само с придружител (5 метра). В групата пациенти няма случаи с летален изход. Изхода на заболяването на 6-я, 12-я месец и 5-тата година от началото е представен на фиг.2.



Фиг.2. Възстановяване и изход на пациентите с ХВДП в различни времеви периоди, оценени чрез ФСДД

Лумбална пункция с общо изследване на ликвор са проведени при 20 (87.0%) пациенти с ХВДП. При 17 (85.0%) от тях са регистрирани данни за белтъчно-клетъчна дисоциация. Средната стойност на общият белтък в лумбалния ликвор е 0.99g/L (от 0.46 до 3.38 g/L), без данни за плеоцитоза – средно 4 левкоцита $\times 10^6/l$ (от 0 до 12 левкоцита $\times 10^6/l$).

При 9 (39.1%) от пациентите са установени данни за серумен тип на електрофорезата (повишени алфа 2-глобулини и гама-глобулини). Получените средни стойности за IgG са 66.9 mg/l, за IgA – 7.1 mg/l, за IgM – 1.3 mg/l; за ликворния албумин – 242.9 mg/l.

ОБСЪЖДАНЕ

ХВДП е автоимунно заболяване, при което се засяга миелиновата обвивка на периферните нерви. Последни проучвания (9,10) съобщават годишна честота на заболяването от 1 до 7.7/100 000 население. В повечето случаи диагностицирането на ХВДП в клиничната практика среща затруднения, поради клиничната хетерогенност на заболяването, предилекция на процеса към проксималните нервни сегменти и диагностични затруднения на електромиографските и патоморфологични методи за различаване на предимно демиелинизиращ или аксонален процес. Вследствие на това точното разпространение и честота на заболяването все още не са установени, голяма част от пациентите (от 1/3 до 2/3) остават недиагностицирани и нелекувани, а това в голяма степен модифицира изхода и прогнозата на заболяването. От нашето изследване се вижда, че около 2/3 от пациентите ни са диагностицирани до края на втората

година от началото на заболяването, а останалата 1/3 болни – след третата година. Това показва, че не малка част от случаите са късно диагностицирани и отложени за започване на имуномодулиращо лечение.

В настоящето изследване сме приели предложените от групата INCAT през 2001 година клинични, ликворологични и ЕМГ критерии, за които се смята, че са почувствителни и неинвазивни за поставяне на диагнозата (4). INCAT групата определя доминантна роля на електромиографските критерии за поставяне на диагнозата (4) като минимизират ролята на нервната биопсия.

При диагностицирането на нашите пациенти с ХВДП сме взимали под внимание изпълнението на задължителните клинични и електромиографски критерии за включване в групата, като данните за белтъчно-клетъчна дисоциация от лумбалния ликвор сме приемали като подкрепящи диагнозата.

В нашата група пациенти с ХВДП, в значително по-малък процент от случаите се регистрират предшествващи отключващи състояния в сравнение със синдрома на Гиле-Баре (СГБ), което се потвърждава и по литературни данни (1). Поради факта, че латентният период за поява на началната неврологична симптоматика е значително голям, връзката на предшествващите състояния с отключването на симптоматиката остава неясна и дискутабилна.

Началните неврологични симптоми при ХВДП най-често започват от долните крайници със съчетание на отпадна двигателна и сетивна симптоматика. В голям процент от случаите (65.2%) парезите са симетрични. Асиметричното им представяне обаче не изключва диагнозата и насочва вниманието на клинициста към диагностициране на атипични клинични варианти на заболяването.

За ХВДП са по-характерни разстройствата в дълбоката сетивност, развитието на мускулни хипотрофии, изразени в по-тежка степен, както и тремор на крайниците.

При ХВДП по-рядко в хода на заболяването се включват ЧМН и симптоми за автономна дисфункция, като в тази група няма пациенти с дихателни разстройства и летален изход.

Характерен клиничен курс на заболяването е хронично-проградиентния за повече от 2 месеца или в по-малък процент от случаите – хронично-ремисивния курс.

Нашите данни потвърждават съществуващите в литературата (3), че пациентите с ХВДП имат по-лоша прогноза за пълно възстановяване в сравнение с пациентите със СГБ. В края на първата година само един пациент с ХВДП (4.3%) е претърпял пълно възстановяване, като останалите пациенти (95.6%) притежават в различна степен изразен резидуален неврологичен дефицит. По-далечната прогноза за възстановяване на пациентите с ХВДП се подобрява, като на 5-тата година случаите с траен резидуален неврологичен дефицит (способност да ходят само с придружител) е значително редуциран – само в 17.4% от случаите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХВДП представлява хетерогенен клиничен синдром с характерни клинични, ликворологични и електромиографски характеристики. ХВДП е потенциално лечимо заболяване, поради което неговото познаване е особено важно в клиничната практика за диференцирането му от други хронични сензомоторни невропатии и своевременно започване на имуномодулиращо лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouchard C, Lacroix C, Plante V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 1999;52:498-503.
2. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol*, 1981;10:222-226.
3. Dyck PJ, Prineas J, Pollard J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin GW, Low PA, Podulos JF, eds. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1993, 1498-1517.
4. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*, 2001;50:195-201.
5. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*, 1978;2:750-3.
6. Kendall F.P., McCreary E.K., Patricia G.P. *Muscles, testing and function*. Williams&Wilkins, 4th edition, 1993.
7. Koller H, Kieseier BC, Jander S, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med*, 2005;352:1343-56.
8. Latov N. Diagnosis of CIDP. *Neurology*, 2002;59:2-6.
9. Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in southeast England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999;66:677-680.
10. Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol*, 2001;8:157-165.
11. Sapestein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*, 2001;24:311-324.
12. Verghese J, Bieri PL, Gellido C, et al. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. *Muscle Nerve*, 2001;24:1476-1481.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Диана Атанасова

МБАЛ „Царица Йоанна“, клиника по неврология

Ул. „Бяло море“ 8

1504 София

Тел: 9432/ 168

e-mail: drdiana2001@yahoo.co.uk

Оригинални статии

АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА НАСЛЕДСТВЕНА МИОПАТИЯ С ТЕЛЦА НА ВКЛЮЧВАНИЯ (ДИСТАЛНА МИОПАТИЯ ТИП НОНАКА) И СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ БЪЛГАРСКИТЕ РОМИ

И. Търнев^{1,7}, С. Чирак², В. Гергелчева^{1,7}, Р. Херман³, Х. Гьобел⁴, Д. Чангълър⁵, Б. Ишнекова¹, П. Шотеков¹, Р. Петков¹, Х. Цеков¹, П. Дочева¹, О. Кълев¹, Л. Анева^{6,7}, Р. Кинг⁸, Б. Бужов¹, В. Михайлова¹, Л. Калайджиева^{1,5}, Т. Войм³

¹Медицински Университет-София

²Макс Делбрук Геномен център, Берлин, Германия

³Категра по педиатрия и детска неврология, Университет на Есен, Германия

⁴Категра по невропатология, Университетски медицински център “Й. Гутенберг”, Майнц, Германия;

⁵Лаборатория по молекулярна генетика на човека, Западно-Австралийски институт за медицински изследвания, Университет на Западна Австралия, Пърт

⁶МБАЛ – Благоевград

⁷Фондация “Здравни проблеми на малцинствата”

⁸Категра по клинични невронауки, Университет на Лондон, Великобритания

SUMMARY

AUTOSOMAL RECESSIVE HEREDITARY INCLUSION BODY MYOPATHY (DISTAL MYOPATHY TYPE NONAKA) WITH CARDIAC INVOLVEMENT IN BULGARIAN GYPSIES

I. Tournev, S. Cirak, V. Guerguelcheva, R. Herrman, H. Goebel, D. Chandler, B. Ishpekova, P. Shotekov, R. Petkov, H. Tzekov, P. Docheva, O. Kalev, L. Aneva, R. King, B. Buzhov, V. Mihaylova, L. Kalaydjieva, T. Voit

OBJECTIVE OF THE STUDY: Clinical phenotyping and molecular analysis of autosomal recessive Hereditary inclusion body myopathy (Distal myopathy type Nonaka) in Bulgarian Gypsies. A total of 30 patients (17 males and 13 females) from 14 affected families were identified.

METHODS: Detailed clinical evaluation was performed in all of them. Laboratory data included CK, % vital capacity, EMG, ECG and echocardiographic studies. CT/MRI of principal muscles was performed in 10 patients. Histochemical and immunohistological studies were performed in 9 patients. Molecular analysis was performed in all patients.

RESULTS: The mean age of examination was 34.25 ± 6.76 years. The mean age of onset was 24.86 ± 5.25 years. Seventy four percent of the patients stopped walking in a period of 10 years following the onset of the disease and the rest of them - from 11 to 18 years following the onset of the disease. The patients presented with muscle weakness in the legs predominantly involving mm. tibialis anterior, extensor dig. brevis and hallucis longus. Mm. gastrocnemius and quadriceps were relatively mildly affected. At the later stages proximal mus-

cles weakness in the limbs and axial muscles weakness was established. Cardiac involvement was established in 12 out of 30 patients. Three deceased affected individuals have died suddenly due to rhythm disorder. Schizophrenia was diagnosed in 3 of the patients. CK was 2 - 6 times above normal values. EMG showed myopathic changes. The histological results showed rimmed vacuoles within muscle fibers. Immunohistochemistry showed normal expression of laminin $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, α -DG, β -DG, α - β - γ - δ -SG dysferlin, and collagen VI. Recently the mutation causing the disease was identified - I587T in the GNE gene. All patients with the identified mutation share a conservative haplotype and belong to the Yerlii Roma group. This is the same group in which previously we identified LGMD 2C.

KEY WORDS: distal myopathy, autosomal recessive inheritance, Gypsy, cardiac involvement

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО: Клинично фенотипизиране и генетично верифициране на автозомно-рецесивна Наследствена миопатия с телца на включвания (Дистална миопатия тип Нонака). Идентифицирани са 30 пациенти (17 мъже и 13 жени) от 14 засегнати фамилии.

МЕТОДИ: Подробно клинично изследване, както и изследване на КФК, виталния капацитет, ЕМГ, ЕКГ и ехокардиография са проведени при всички пациенти. КАТ/МРТ на мускули са осъществени при 10 пациенти. Хистохимични и имунохистохимични изследвания са

проведени при 9 пациенти. Молекулярният анализ е изпълнен при всички пациенти и техните роднини.

РЕЗУЛТАТИ: Средната възраст на изследване е 34.25 ± 6.76 г. Средната възраст на началото е 24.86 ± 5.25 г. Седемдесет и четири процента от пациентите се инвалидизират до 10 г. след началото на заболяването, а останалите – от 11 до 18 г. след началото. В голните крайници предилекционно са засегнати *m. tibialis anterior*, *m. extensor digitorum brevis* и *m. hallucis longus* и *brevis*. Относително съхранени до напредналите стадии на болестта са *m. gastrocnemius*, *m. soleus*, *m. quadriceps femoris*, *m. gluteus maximus*, *m. sartorius*, *m. rectineus* и *m. semimembranosus*. В горните крайници най-рано и най-често се засягат *mm. ext. poll. longus* и *brevis*, *mm. interossei dorsalis*, *m. pronator*, *m. flexor carpi radialis* и *m. biceps brachii*. При прогресиране на заболяването се засяга и проксималната и туловищната мускулатура. Сърдечно засягане е установено при 12 от 28 пациенти. Тримата пациенти са починали внезапно, дължащо се вероятно на ритъмни нарушения. При 3 пациенти е диагностицирана шизофрения. КФК е леко повишена при повечето пациенти, от 2 до 6 пъти. Хистологичните изследвания откриват rimmed vacuoles в мускулните биопсии, взети от *m. gastrocnemius*. Имунохистохимичните изследвания показват нормална експресия на *of laminin $\alpha 2$* , $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, α -DG, β -DG, α - β - γ - δ -SG, дисферлин и колаген VI. Наскоро е идентифицирана мутацията I587T в GNE гена, отговорна за заболяването. Всички пациенти споделят консервиран хаплотип и принадлежат на ромската група на йерлишките, сред която се установява и автозомно-рецесивната пояс-крайник мускулна дистрофия – гамасаркогликанопатия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дистална миопатия, автозомно-рецесивно унаследяване, ромци, сърдечно засягане

ВЪВЕДЕНИЕ

Дисталните миопатии представляват клинически и генетично хетерогенна група от заболявания, при които предилекционно се засягат дисталните мускули на ръцете и/или краката. За първи път Gowers (12) описва тежка дистална мускулна слабост в горните и голните крайници при 18 годишен мъж. От тогава са идентифицирани пет различни форми на дистални миопатии, три с автозомно-доминантен и две с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. В България Рашева и сътр. (1) първи описват фамилия с дистална миопатия с автозомно доминантен тип на унаследяване, със засягане и на лицевата и булбарната мускулатура. По-късно Ишипекова и Миланов (14) описват четири случая на дистална миопатия Веландеров тип също с автозомно-доминантен тип на унаследяване. Автозомно-рецесивните форми на дистална миопатия тип Мийоши и Нонака са редки и се срещат по-често на Азиатския континент.

Нонака и сътр. (20) описват три случая от две фамилии с предилекционно засягане на предните тибиялни мускули и хистопатологични данни за чести rimmed vacuoles. Sinoaha и сътр. (21) обобщават клиничните данни за 37 японски случаи на дистална миопатия тип Нонака. Argov и сътр. (4) описват автозомно-рецесивна форма на наследствена миопатия с телца на включвания и запазване на *m. quadriceps femoris*. Генните локуси и за двете заболявания са картирани върху 9p-q1 хромозома (5, 13, 17).

По-късно се открива, че автозомно-рецесивната наследствена миопатия с телца на включвания и Дистална-

та миопатия тип Нонака се причиняват от мутации в UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) гена (10, 15), и че в същност представляват едно и също заболяване. GNE генът кодира бифункционален ензим, който катализира първите две стъпки от биосинтезата на сиаловата киселина (9). До сега са идентифицирани 23 мутации в този ген. Почесто се съобщават мутации в киназния домен на гена, отколкото в епимеразния домен (11). Най-често срещаната мутация в хомозиготно състояние с ефект на прародителя, p.M712T, е разпространена в Средния Изток сред евреи и араби (11). Друга хомозиготна мутация в (GNE) гена, p.V572L, с ефект на прародителя, е характерна за японските пациенти (3). Пациентите с друг етничен произход обикновено са сложни хетерозиготи за мутации в различни зони на гена (6, 7, 8, 10, 16, 22).

В Европа Търнев и сътр. (2) за първи път идентифицират дистална миопатия тип Нонака сред ромци по време на теренни проучвания в Североизточна България. В настоящата статия се представя клиничният фенотип на голяма група от болни, обусловен от трета част хомозиготна мутация Ile 587 Thr в GNE гена, характерна за ромския етнос.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

По време на екстензивни теренни проучвания са идентифицирани 30 пациенти (17 мъже и 11 жени) от 14 фамилии. Събрани са и катамнестични данни за 4 починали болни от дистална миопатия тип Нонака.

Възрастта по време на изследването на пациентите варира от 18 до 46 години. Средната възраст на изследване е 34.25 ± 6.76 г. (34.38 ± 7.76 г. – за жените и 34.29 ± 6.22 г. – за мъжете). Всички пациенти са хоспитализирани за подробно клинично изследване. Стандартно клинично изследване е провеждано при всеки пациент, като се отчитат различни фактори – пол, възраст по време на изследване, кръвна родственоост между родителите, възраст на началото, възраст на инвалидизацията, когнитивни функции, функционална клинична скала на Walton, мануално мускулно тестване, наличие на макроглосия, scapulae alatae, псевдохипертрофия на *m. triceps surae*, лумбална хиперлордоза, контрактури, сколиоза.

Проведени са и лабораторни изследвания, включващи креатинфосфокиназа и нейните изоензими, ЕКГ и ехокардиография, оценка на респираторните функции. При 2 пациенти е проведено изследване на миокардната перфузия на гама камера ADAC. СПЕКТ е осъществен при физическо натоварване и в покой с ^{99m}Tc MIBI. При всички пациенти е проведена изглена електромиография със стандартни концентрични изгленни електроди на дистални и проксимални мускули на горни крайници /abductor digiti minimi, interosseus dorsalis I, deltoideus, triceps, biceps/ и дистални и проксимални мускули на долни крайници /extensor digitorum brevis, abductor hallucis, tibialis anterior, gastrocnemius, quadriceps femoris/. Отчитана е спонтанна активност, конфигурация на акционните потенциали /АП/ и наситеност на трасето при максимална мускулна контракция. За автоматичен анализ на акционните потенциали са използвани концентрични изгленни електроди. Средната амплитуда и продължителността на акционните потенциали са измерени като средни стойности от 20 – 40 дигитални единици. Стимулирани са *nn. medianus, ulnaris, fibularis* и *tibialis* съответно в областта на китките и лактите, глезените и колената чрез правобъглен импулсен поток за изследване на проводимостта по дигиталните влакна, с продължи-

телност 0.2-0.5 мсек. Прилаган е единичен супрамаксимален електрически стимул. Антидромното пробегване по сетивните влакна е изследвано за nn. medianus, ulnaris et suralis с помощта на повърхностни записващи и стимулиращи електроди. Всички изследвания са проведени с Esaote Biomedica Phasis II електромиографски апарат.

КАТ или МРТ на основните мускули са осъществени при 10 пациенти. Мускулните морфологични промени са градираны съобразно относителния дял на мускулните полета с понижена и нормална плътност: леки (хиподензни полета по-малки от 50% от нормално изглеждатите мускулни полета), умерени (хиподензни полета от 1/2 до 2/3 от нормално изглеждатите мускулни полета) и тежки (мускулите са атрофични и повече от 2/3 от тях са заместени от тъкани с ниска плътност). Хистохимични и имунохистохимични изследвания на мускулни биопсии, взети от м. квадрицепс феморис или от м. гастрокнемиус, са осъществени при 9 пациенти. Молекулярно-генетичен анализ с оглед установяване на отговорната за заболяването мутация е проведен при всички пациенти.

РЕЗУЛТАТИ

АНАМНЕСТИЧНИ ДАННИ

Заболяването започва след 18 годишна възраст с поява на оплаквания от затруднено ходене на пети, затруднения при изкачване на стъбли и тичане. Всички мъже са отслужили военната си служба без двигателни проблеми. По-късно се появяват оплаквания и в ръцете, изразя-

настъпването на инвалидизацията е 9.75 ± 3.55 г. (7.56 ± 1.81 при жените и 11.10 ± 3.18 при мъжете). Продължителността на ходене при 73.69 % от инвалидизирани пациенти е до 10 години след началото на заболяването, при останалите 26.31 % - тя варира от 13 до 18 г. По време на изследването 10 пациенти са могли да ходят без чужда помощ, 6 мъже на възраст 19, 22, 28, 31, 37, 50 г. и 4 жени на възраст 23, 32, 32 и 49 г. Трина пациенти са починали внезапно, дължащо се най-вероятно на ритъмни нарушения.

Проведени са математико-статистически анализи на получените данни. Сравняването на средните величини чрез използване на теста на Левен за разлика в дисперсиите показва значимост само на променливите продължителност на ходене и степен на тежест, респективно $p < 0.05$ и $p < 0.01$. Анализът на разликите в средните стойности на променливите по пол обаче открива само тенденция при равни дисперсии ($p < 0.07$), мъжете да имат по-голяма продължителност на ходене отколкото жените.

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Първоначално се установява дистална мускулна слабост и атрофия в долните крайници, последвана от същата и в горните крайници (Фиг. 1, 2). В долните крайници предилекционно са засегнати m. tibialis anterior, m. extensor digitorum brevis и m. hallucis longus и brevis. При напредване на заболяването се засягат значително и адрокторите на бедрото. Леко се засягат на ранните стадии на заболяването m. gluteus medius и minimus, както



Фиг. 1. Дистални мускулни атрофични промени в горните крайници

ващи се в изпускане и затруднено хващане. Възрастта на началото на заболяването варира между 18 и 43 години. Средната възраст на началото е 24.86 ± 5.25 г. (25.69 ± 6.34 г. – при жените и 24.13 ± 4.17 г. – при мъжете). Началото на заболяването е преди 20 г. при 7.15 % от пациентите, от 20 до 30 г. при 78.57 % и над 30 г. при останалите 14.28 % от пациентите.

Деветнадесет от тридесетте пациенти са инвалидизирани. При 15.79 % от пациентите инвалидизацията е настъпила до 30 г.; при 55.79 % - между 31 и 35 г. и при 26.32 % - на възраст между 36 и 42 г. Средната възраст на инвалидизация е 33.58 ± 4.81 г. (32.00 ± 5.17 г. при жените и 35.00 ± 4.22 г. при мъжете). Средната продължителност на периода от дебюта на заболяването до

и флексорите на шията. Относително съхранени до напредналите стадии на болестта са m. gastrocnemius, m. soleus, m. quadriceps femoris, m. gluteus maximus, m. sartorius, m. rectineus и m. semimembranosus. В горните крайници най-рано и най-тежко се засягат mm. ext. poll. longus и brevis, mm. interossei dorsalis, m. pronator, m. flexor carpi radialis и m. biceps brachii.

При прогресиране на заболяването се засяга и проксималната и туловищната мускулатура. Появяват се криловидни лопатки и се развива лумбална хиперлордоза. На по-напредналите стадии мускулната слабост става дифузна, въпреки че най-тежко са засегнати дисталните мускулни групи. При нито един пациент не се установява засягане на лицевите, външните очни и булбарните



Фиг. 2. Дистални мускулни атрофични промени в долните крайници

мускули. Макроглюсия и сколиоза също не са откриват при пациентите с дистална миопатия тип Нонака. Контрактури на глезенните стави се установяват при 15/30 пациенти. Средната степен на тежест по скалата на Уолтър е 6.94 ± 2.17 като варира между 2 и 10 при отделните пациенти.

Стойностите на креатинфосфокиназата са повишени от 2 до 6 пъти над нормата. Средната стойност на КФК е 2 пъти по-висока от нормалната. При 6 пациенти в напреднал стадий на заболяването КФК е в норма.

Виталният капацитет е намален само при седемте най-инвалидизирани пациенти.

Установени са ЕКГ и ехокардиографски данни за сърдечно засягане при 12/30 пациенти. Наблюдават се реполяризационни промени в долно-латералните отвеждания (II, III, AVF, V5, V6) при повечето пациенти и дифузно във всички отвеждания при 3 от тях. При 3 пациенти са установени чести мономорфни камерни екстрасистоли до бигеминия. При други се установява пълзгащ (мигриращ) ритъм. При двама пациенти е установен десен безрен блок. При 6 пациенти се открива митрален пролапс, а при други 4 – фиброза на митралните платна. При 3 пациенти е установена диастолна дисфункция, като при един от тях тя се придружава от симетрична левокамерна хипертрофия. Проведените сцинтиграфии на сърце при 2 пациенти показват нехомогенност на включването на ^{99m}Tc MIBI предимно в базалните срези на долно-латералната и антеро-септалната област като нарушенията са значими. Липсват рискови фактори за сърдечно засягане – хипертония, захарен диабет, злоупотреба с алкохол и тютюнопушене. Липидният профил е изследван при всички засегнати индивиди и при всички е нормален.

Електромиографското изследване показва миопатно засягане в изследваните мускули и спонтанна активност в някои от тях (фибрилации, положителни остри вълни и странни разряди) като в *m. rectus femoris*, *m. gastrocnemius*, *m. interosseus dorsalis I*. Пълно биоелектрично мълчание се наблюдава в дисталните мускули на ходилото (*m. abductor hallucis*, *m. extensor digitorum brevis*) и дисталните мускули под колената (*m. tibialis anterior* и *m. gastrocnemius*) при половината от пациентите. При слабо волево съкращение акционните потенциали са с мал-

ка амплитуда и късо времетраене. Амплитудата и броят на потенциалите при максимално съкращение са значително понижени в тежко засегнатите мускули. Автоматичният анализ показва полифазни потенциали (5 или повече пресичания на изоелектричната линия) в *m. rectus femoris*, *m. biceps brachii* и *m. deltoideus*. Продължителността на акционните потенциали е скъсена. Средните стойности при автоматичен анализ са 3.8-5.7 ms в *m. rectus femoris*, 3.0-5.6 ms в *m. biceps brachii* и 3.0-4.5 ms в *m. deltoideus*. Амплитудите на акционните потенциали са на долна граница на нормата при количествения анализ. За *m. rectus femoris*, *m. biceps brachii* и *m. deltoideus* амплитудите са по-малки от 0.7 mV (0.2-0.7 mV). Проводимостта по двигателните и моторни влакна е нормална и с нисковолтажни предизвикани потенциали, с изключение на перонеалните и тибиялните нерви, където не се получава М-отговор (пълно биоелектрично мълчание). Скоростта на проводимост по сетивните влакна е нормална.

Проведените КАТ/МРТ на мускули показва, че мускулите на подбедриците и предмишниците са значително по-тежко засегнати от поясната мускулатура. При пациентите, които са на по-ранен етап от развитието на заболяването се вижда, че *m. tibialis anterior* е по-атрофичен, отколкото *m. triceps surae*. Дори и при най-напредналите случаи на заболяването се наблюдава, че екстензорите на бедрата и мишниците – *m. quadriceps* и *m. triceps brachii* са относително запазени. При двама от изследваните пациенти се открива запазване и на *m. gracilis*. Също при двама пациенти се установява известна псевдохипертрофия на *m. triceps brachii*. Наблюдаваните изменения в засегнатите мускули се свързват с дегенерацията на напречно-набраздените мускулни влакна с последващото им заместване с мастна тъкан. Това води до понижаване на плътността им при КАТ и повишаване интензитета на сигнала в T1 при МРТ.

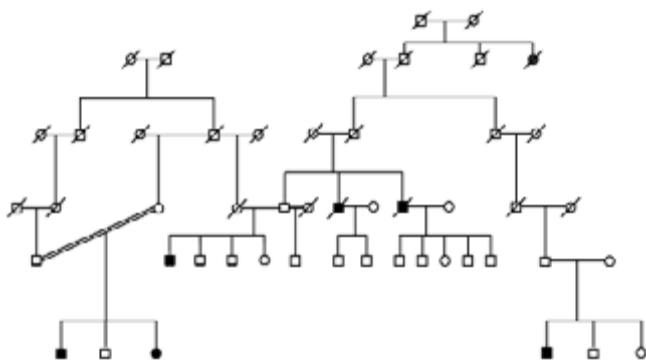
ХИСТОЛОГИЧНИ ДАННИ

Проведени са имунохистохимични изследвания при 9 изследвани пациенти. Резултатите показват нормална експресия на кавеолин 3, дистрофин 1,2,3, α -дистрогликан, β -дистрогликан, α -саркогликан, β -саркогликан, γ -саркогликан, δ -саркогликан, ламинин $\alpha 2$ С-терминал,

ламинин $\alpha 2$ 300 kDa, ламинин $\beta 1$, ламинин $\beta 2$, ламинин $\gamma 1$, емерин, ламин А/С, колаген VI, ламинин $\alpha 5$ и утпрофин (DRP2). Имунохистохимичните изследвания не откриват дефицит на някой от структурните мускулни белтъци. Проведените хистохимични изследвания установяват значителни вариации в диаметра на мускулните влакна. Наблюдават се разпокъсани, малки, високо атрофични, полигонални или ангуларни мускулни влакна от тип Δ и повишаване броя на вътрешните ядра. Не се откриват некроза, фагоцитоза и базофилия. В 6 от мускулните биопсии, взети от м. квадрицепс феморис, не се установяват и "rimmed" вакуоли, докато в останалите 3, взети от м. гастрокнемиус – се откриват множество "rimmed" вакуоли в малките мускулни влакна. Саркоплазменият ретикулум е нормален и не се откриват парцеливи червени влакна. Липсват възпалителни промени и ендомизиална фиброза. Липсват абнормни вклучвания в мускулните влакна. Не се установяват ензимни хистохимични дефекти и липсват СОХ-негативни влакна. Налице е шахматобразно подреждане на мускулните влакна тип I, IIА, IIВ и разпокъсаните малки влакна от тип I. Киселата фосфатаза е активна в мускулните влакна, включително и в тези, в които се откриват "rimmed" вакуоли. Преобладават мускулните влакна тип II.

ГЕНЕТИЧНИ ДАННИ

Идентифицирани са 14 родословия със заболяването. Всички родители на пациентите не споделят оплаквания и са с нормален неврологичен статус. Една родителска двойка е изследвана електромиографски и е с нормални ЕМГ показатели. Заболяването е с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Във всяка фамилия е осъществен подробен родословен анализ (Фиг. 3). При 3 от 14 фамилии са установени кръвно-родствени бракове.



Фиг. 3. Родословие с дистална миопатия тип Нонака, турски йерлици, гр. Каварна и с. Божурец, Добрички регион

От 89 индивиди, всички болни и техните родители, братя, сестри и други родственици, е взета кръв за екстракция на ДНК при информирано съгласие за провеждане на генетичното изследване за скаченост.

Молекулярно-генетичното изследване първоначално установи скаченост с 9p1-q1 локуса. По-късно се идентифицира и мутацията Pe587Thr в GNE гена, в хомозиготно състояние при всички пациенти.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И ГРУПОВА ПРИНАДЛЕЖНОСТ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Заболяването е идентифицирано в 12 населени места в България: гр. Добрич, гр. Каварна и с. Божурец, Добричка област; различни квартали на гр. Варна и в с. Каме-

нар, Варненска област, с. Равно, Разградска област; гр. Сливен, гр. Карнобат, гр. Свиленград, гр. Харманли, гр. Оряхово, с. Царски извор, Великотърновска област. Всички пациенти са роми и принадлежат на голямата група на уседналите роми йерлиите.

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящата статия за първи път описваме в България автозомно-рецесивна наследствена миопатия с телца на вклучвания (Дистална миопатия тип Нонака). Заболяването е идентифицирано при уседнали цигани – йерлици. Проведено е клинично фенотипизиране на група от 30 засегнати индивиди с помощта на клинични, неврофизиологични и изобразяващи методи. От 9 болни е взета мускулна биопсия, което позволи провеждането на съвременни хистологични, хистохимични и клиничната характеристика на болните съответства до голяма степен на описания фенотип. Началото на заболяването е между 20 и 30 годишна възраст. В долните крайници първоначално най-тежко са засегнати m. tibialis anterior, m. extensor digitorum brevis и m. hallucis. При напредване на заболяването се засягат значително и аддукторите на бедрото. Леко се засягат на ранните стадии на заболяването m. gluteus medius и minimus, както и флексорите на шията. Относително съхранени до напредналите стадии на болестта са m. gastrocnemius, m. soleus, m. quadriceps femoris и m. gluteus maximus. В горните крайници най-рано и най-тежко се засягат флексорите на предмишниците и mm. interossei dorsalis. При напредване на заболяването се засягат и проксималните и аксалните мускули и настъпва тежка инвалидизация. Селективното засягане на предните дистални мускулни групи е документирано добре с КАТ/МРТ изследвания. Периодът от дебюта на заболяването до спирането на самостоятелното ходене средно е около 10 г. Стойности на КФК са средно 3 пъти по-високи от нормата, като са най-високи при най-младите пациенти и са в границата на нормата при пациентите с най-напреднало заболяване.

ЕМГ изследванията демонстрират миогенни промени. Дисталните миопатии трябва да се диференцират от неврална мускулна атрофия, дистална спинална мускулна атрофия и миотоничната дистрофия. Ето защо е важно да се определи дали са засегнати периферните нерви и дали се установяват миотонични разряди. ЕМГ промените при нашите пациенти показват хронична миопатия. Като цяло, акционните потенциали са полифазни, с късо времетраене и ниски амплитуди и с пълна интерференция, освен при тежко засегнатите мускули. Тези миогенни промени преобладават в дисталните мускули, но не установяват и в проксимални мускули. В най-засегнатите дистални мускули на нашите пациенти се установяват фибриляции и положителни остри вълни. Счита се, че фибриляциите и положителните остри вълни при мускулните дистрофии са вторични като следствие на настъпваща деструкция и регенерация на мускулните влакна. Като цяло, провеждането по двигателните и сетивните влакна е нормално, с изключение при 3 пациенти, при които не е отведен М-отговор от перонеалните и тибиялните нерви. Допуска се, че е възможно и неврогенно засягане при дисталните миопатии с оглед неврофизиологичните данни (8, 9).

Хистологичните изследвания показват, че значителна част от мускулните влакна са с типични rimmed вакуоли, съдържащи многобройни концентрични ламеларни тела и с положителна фосфатазна автофагична актив-

ност. Липсват данни за некротични или регенеративни процеси. Поради този факт тази дистална миопатия се означава още като дистална миопатия с rimmed вакуоли (DMRV). Приема се, че rimmed вакуолите са основни патологични промени в мускулите, водещи до прогресираща дегенерация на мускулните влакна (18, 19). Вакуолите съдържат конгофилен амилоиден материал имуно-реактивен за β -амилоид, убиквитин и tau-протеин. Те не са обаче патогномоничен белег за заболяването. Откриват се и участват в патогенезата на хередитарната миопатия с вкљочвания, Marinesco-Sjogren синдром и окулофарингеалната миопатия. Допуска се, че дегенеративният процес, ангажиран във формирането на rimmed вакуолите при различните заболявания, споделя общ патогенетичен механизъм с образуването на амилоидните плаки в мозъка на пациенти с болестта на Алцхаймер. Проведените имунохистохимични изследвания не откриват дефицит на някой от известните мускули белтъци.

Независимо че клиничният фенотип на българските роми с дистална миопатия до голяма степен съответства на класическия фенотип на наследствена миопатия с телца на вкљочвания, при 12 от тях са установени ЕКГ и/или ехокардиографски данни за сърдечни нарушения, най-вероятно вследствие на развиваща се миокардиофиброза. Събрани са данни за 4 починали пациенти с дистална миопатия тип Нонака. Всички те са починали внезапно, без предшествашо заболяване, както при ритъмна смърт. Досега не е описвано сърдечно засягане при това заболяване в литературата. Сърдечното засягане може да се дължи на влиянието на модифициращи гени върху заболяването или да е налице коморбидност на две различни наследствени заболявания.

Молекулярно-генетичното изследване първоначално установи скаченост с 9p1-q1 локуса. По-късно се идентифицира и мутацията Pе587Thr в GNE гена, в хомозиготно състояние при всички пациенти. Тази мутация е открита и при италианско семейство с наследствена миопатия с телца на вкљочвания, най-вероятно също с ромски произход (11). Мутацията засяга киназния домен на GNE гена.

Идентифицирането на мутацията, отговорна за заболяването, при българските роми създава предпоставки за провеждането на селективен генетичен скрининг сред високо-рискови ромски групи с оглед неговата профилактика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рашева М., Г. Балкански, М. Цанчева, Б. Ишпекова, Д. Генчев. Дистална миопатия. Неврология, Психиатрия и Неврохирургия, 1982, 23, 181-185.
2. Търнев И. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на шест новооткрити наследствени невромускулни заболявания сред ромите в България. Докторска дисертация, 2001.
3. Arai A., K. Tanaka, T. Ikeuchi, S. Igarashi, H. Kobayashi, T. Asaka, H. Date, M. Saito, H. Tanaka, S. Kawasaki, E. Uyama, H. Mizusawa, N. Fukuhara, S. Tsaji. A novel mutation in the GNE gene and a linkage disequilibrium in Japanese pedigrees. Ann.Neurol., 2002, 52, 516-519.

4. Argov Z and R. Yarom. Rimmed vacuole myopathy sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. J.Neurol.Sci., 1984, 64, 33-43.
5. Argov Z., E. Tiram, I. Eisenberg, M. Sadeh, C. Seidman, G. Karpati, S. Mitrani-Rosenbaum. Various types of hereditary inclusion body myopathies map to chromosome 9p1-q1. Ann.Neurol. 1997, 41, 548-551.
6. Broccolini A., M. Pescatori, A. D'Amico, A. Sabino, G. Silvestri, E. Ricci, S. Servidei, P. Tonali, M. Mirabella. An Italian family with autosomal recessive inclusion body myopathy and mutations in the GNE gene. Neurology, 2002, 59, 1808-1809.
7. Darvish D., P. Vahedifar, Y. Huo, Four novel mutations associated with autosomal recessive inclusion body myopathy. Mol.Genet.Metab., 2002, 77, 252-256.
8. Del Bo R., P. Baron, A. Prella, M. Serafini, M. Moggio, A. Di Fonzo, M. Castagni, N. Bresolin, G. Pietro Comi. Novel missense mutation and large deletion of GNE gene in autosomal recessive inclusion-body myopathy. Muscle Nerve, 2003, 28, 113-117.
9. Effertz K., S. Hinderlich, W. Reuter. Selective loss of either the epimerase or kinase activity of UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N acetylglucosamine kinase gene (GNE) due to site-directed mutagenesis based on sequence alignments. J.Biol.Chem., 1999, 274, 28771-28778.
10. Eisenberg I., N. Avidan, T. Potikha, H. Hochner, M. Chen, T. Olender, M. Barash, M. Shemesh, M. Sadeh, G. Nardini, I. Shmylevich, A. Friedmann, G. Karpati, W. Bradley, L. Baumbach, D. Lancet, E. Ashler, J. Beckman, Z. Argov and S. Mitrani. The UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. Nature Genetics, 2001, vol. 29, 83-87.
11. Eisenberg I, G. Grabov-Nardini, H. Hochner, M. Korner, M. Sadeh, T. Bertorini, K. Bushby, C. Castellano, K. Felice, J. Mendell, L. Merlini, C. Shilling, I. Wirguin, Z. Argov and S. Mitrani-Rosenbaum. Mutation spectrum of GNE in Hereditary Inclusion Body Myopathy sparing the quadriceps. Hum.Mut., 2003, 21, 99.
12. Gowers W.R. Myopathy and a distal form. Br. Med. J., 1902, 2, 89-92.
13. Ikeuchi T., S. Tsuji. Distal myopathy with rimmed vacuoles. Nippon Rinsho, 1997, 55, 3195-3199.
14. Ishpekova B., Milanov Iv.: Distal muscular dystrophy: case reports. Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 1997, 37, 201-205.
15. Kayashima T., H. Matsuo, A. Satoh, T. Ohta, K. Yoshiura, N. Matsumoto, Y. Nakane, N. Niikawa, T. Kishino. Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N acetylglucosamine kinase gene (GNE). J.Hum.Genet., 2002, 47, 77-79.
16. Krause S., B. Schotter-Weigel, M. Walter, H. Najmabadi, H. Wiendl, J. Muller-Hocker, W. Muller-Felber, D. Pongratz, H. Lochmuller. A novel homozygous missense mutation in the GNE gene of a patient with quadriceps-sparing hereditary inclusion body myopathy associated with muscle inflammation. Neuromuscular disorders, 2003, 13, 830-834.
17. Mitrani-Rosenbaum S., Z. Argov, A. Blumenfeld. Hereditary inclusion body myopathy maps to chromosome 9p1-q1. Hum.Mol.Genet., 1996, 5, 159-163.
18. Murakami N., Ihara Y., Nonaka I.: Muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuole formation. Acta Neuropathol. (Berl.) 1995;89(1):29-34.
19. Murakami N., Takemitsu M., Kurashige T., Nonaka I.: [Significance of rimmed vacuoles in neuromuscular disorders – a comparative immunohistochemical study of inclusion body myosities and distal myopathy with rimmed vacuole formation.] (in Japanese) Rinsho Shinkeigaku 1994 Aug;34(8):782-7.
20. Nonaka I., N. Sunohara, S. Ishiura, E. Satoyoshi. Familial distal myopathy with rimmed vacuoles and lamellar body formation. J.Neurol., 1981, 51, 141-155.
21. Sunohara N., I. Nonaka, N. Kamei, E. Satoyoshi. Distal myopathy with rimmed vacuole formation. A follow-up study. Brain, 1989, 112, 65-83.
22. Vasconcelos O., R. Raju, M. Dalakas. GNE mutations in an American family with quadriceps-sparing IBM and lack of mutations in s-IBM. Neurology, 2002, 59, 1776-1779.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Ивайло Търнев,

Неврологична клиника,

УМБАЛ "Александровска"

Ул. "Св. Георги Софийски" № 1; София 1431

Тел: 92 30 752; факс: 981 68 66

e-mail: emhpf@techno-link.com

Оригинални статии

КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА И ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ЕПИЛЕПСИЯ

П. Балабанов, З. Захариев ДМН

Категра по Неврология Медицински Университет- Пловдив

SUMMARY

QUALITY OF LIFE PROFILE IN BULGARIAN PATIENTS WITH FOCAL AND GENERALIZED EPILEPSY

Pavel Balabanov MD, Zahary Zahariev

ABSTRACT:Objective: The objective of the study was to evaluate the quality of life of patients with different forms of epilepsy and determine which factors have the greatest influence on its deterioration.

MATERIAL: Since April 2003 we have started a pharmacoeconomic study on epilepsy. The patients that we evaluated in this report have completed one or more follow-up visits and filled the Quality Of Life in Epilepsy questionnaire (QOLIE-31). We studied the results of 59 patients-male – 32, female – 27, on mono- and dual therapy with the most commonly used antiepileptic drugs (AEDs).

METHODS: Data was collected during an interview, during which the patient provided information regarding his quality of life. Every patient filled in QOLIE-31 questionnaire on every visit. Quality of life was evaluated in seven categories: Emotional wellbeing, physical wellbeing, memory problems, alertness, social and professional wellbeing, seizure worries and perception of health. The overall result was based on the findings of all seven categories. Additional data regarding the safety and efficacy as well as pharmacoeconomy of the treatment was gathered during the interview and through a neurological examination. The data was processed using SPSS 11.0. The results helped us create a profile of the dependence of the overall quality of life on every category.

RESULTS: Perception of life, Seizure worries and Emotional wellbeing are the most significant for the overall quality of life in epilepsy, therefore their deterioration is most likely to lead to a decrease in quality of life in such patients.

KEY WORDS: epilepsy, Quality of Life, functional categories

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ: Целта на представената работа бе да оцени Качеството на живот на пациенти с различни форми на епилепсия, както и да определи кои фактори имат най-голямо влияние върху неговото влошаване.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: В катедрата по неврология към Медицински Университет- Пловдив, от 2003 г. се провежда фармакоикономическо проучване върху епилепсията в България. То обхваща пациенти с епилептични пристъпи, които са се явили на един или повече контролни прегледи в Център за диагностика и лечение на Епилепсията към Катедрата, и са попълнили въпросник за качество на живот е Quality Of Life in Epilepsy questionnaire (QOLIE- 31). Проучихме предварителните резултати от 59 пациенти – 32 мъже и 27 жени на моно- или биполярна с най-често използваните антиепилептични медикаменти. Данните се събират от лекуващия лекар по време на контролните прегледи, чрез интервюиране на пациента. На всеки контролен преглед пациентите попълваха QOLIE-31. Качеството на живот бе оценявано в следните функционални категории: емоционално

благополучие, физическо благополучие, проблеми с паметта, проблеми с концентрацията, социално и професионално благополучие, породени от пристъпите притеснения и тревоги, и общо усещане за здраве. Общият резултат се базира на резултатите в седемте категории. Допълнителните данни за безопасност, ефективност както и останалата фармакоикономическа информация се получаваха директно от пациента и наличната документация. Данните бяха обработени с SPSS 11.0. Резултатите ни помогнаха да създадем профил на зависимостта на общото качество на живот от степенята на засягане на отделните функционални категории.

РЕЗУЛТАТИ: Общото усещане за здраве, притесненията и тревогите както и емоционалното благополучие се оказват най-значими за определяне на цялостното качество на живот. По тази причина тяхното влошаване би довело до най-силно понижение на качеството на живот на пациентите с епилепсия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: епилепсия, качество на живот, функционални категории

ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е хронично, неврологично заболяване, което силно повлиява психологическото и физическото благополучие на пациента. Подобно на всички хронични заболявания, епилепсията има силен ефект върху качеството на живот на пациентите. Епилептичните пристъпи са неподвижни, носят личностна и социална стигма. Често при болните се наблюдава развитие на депресия и усещане за непълноценен живот (4,9). В последните години става все по-важно, освен клиничната оценка на епилепсията и отчитането на пристъпите и ефектите на лечението, да се фокусира вниманието върху личностната страна на заболяването, а именно как се повлиява качеството на живот на пациента (11). Трудно е да бъде определено качеството на живот като параметър, но се приема, че то отразява функционирането в три главни области: физическа, социална и психологическа (9,13). Оценката на качеството на живот трябва да се извършва с инструмент, който е валиден, стабилен и утвърден. Неговата стабилност се изразява във възможността да се възпроизведат сходни резултати при повторни тестове в подобни условия (4). Оценката на качеството на живот е негледима част от всеки задълбочен фармакоикономически анализ (6,8). Що се отнася до епилепсията тази оценка е изключително важна, тъй като съществуват данни, че при пациенти с добре контролирани пристъпи, нарушаването на качеството на живот, а не физическото състояние е това, което създава притеснения и трудности в живота на пациента. В тези случаи осигурената от лекуващия лекар информация, по отношение на болестта и лечението може да се окаже жизнено важна за подобряването на възприятието за собствено здраве от пациента и поради това подобряване на качеството на живот.

ЦЕЛ

Целта на представеното проучване е да оцени промените в качеството на живот на пациенти с различни форми на епилепсия и противоепилептично лечение и да определи, кои фактори имат най-голямо значение за общото му влошаване.

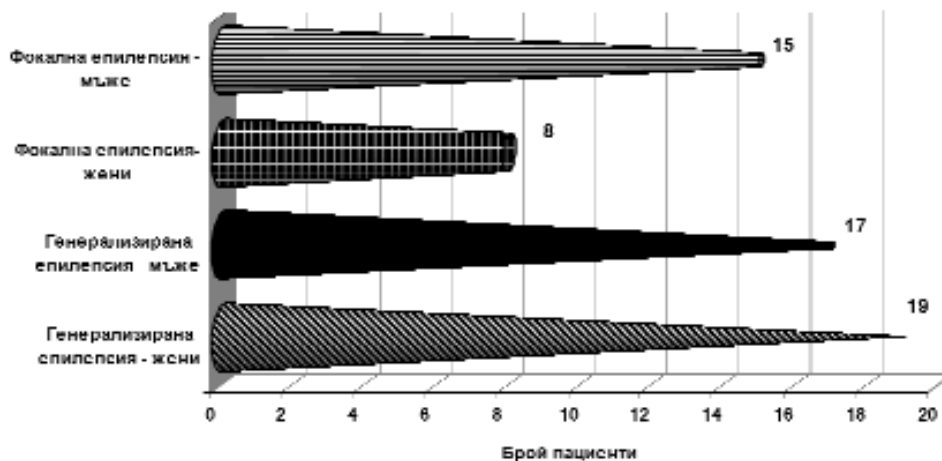
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представяме началните данни от провеждащо се в момента в катедрата по неврология, Медицински Университет, Пловдив, България фармакоикономическо проучване. Всички процедури по проучването са одобрени и регистрирани пред Независима Етична Комисия към Медицински Университет, Пловдив. Проучването е започнато през 2003 г. и данните, които се събират са в няколко насоки: демографска, епидемиологична, история на заболяването, ефикасност, поносимост и безопасност, и фармакоикономика на прилаганото противоепилептично лечение. Неразделна част от проучването е оценката на ефекта на заболяването и/или лечението върху качеството на живот на пациента. Предварителният дизайн на проучването планира оценката на повече от 250 пациента от мъжки и женски пол, с възраст между 18 и 70 години, които са на моно- или бипотерапия с различни антиепилептични медикаменти. В световната практика се използват различни инструменти за

Таблица.1. Разпределение на пациентите според пол и възраст.

Пол	брой (n)
Мъже	
Жени	32
27	
Общо	59
Възраст	
	18 до 53 години (mean=29,15; SD=13,26)

(1.0 = качество на живот на здравия индивид). Цялостният резултат за качество на живот се оформя от данните от всички категории. Извършена бе оценка за всяка категория поотделно, за да се определи този аспект от качеството на живот на пациентите, който е най-силно засегнат от заболяването и/или от прилаганата терапия. С помощта на корелационен анализ се опитахме да определим какво е влиянието на всяка една категория върху промяната на цялостното качество на живот и коя от категориите има определящо влияние в този случай. За целта на разработката бе създадена база данни в Microsoft Access, а статистическата обработка бе извършена с помощта на SPSS 11.0.



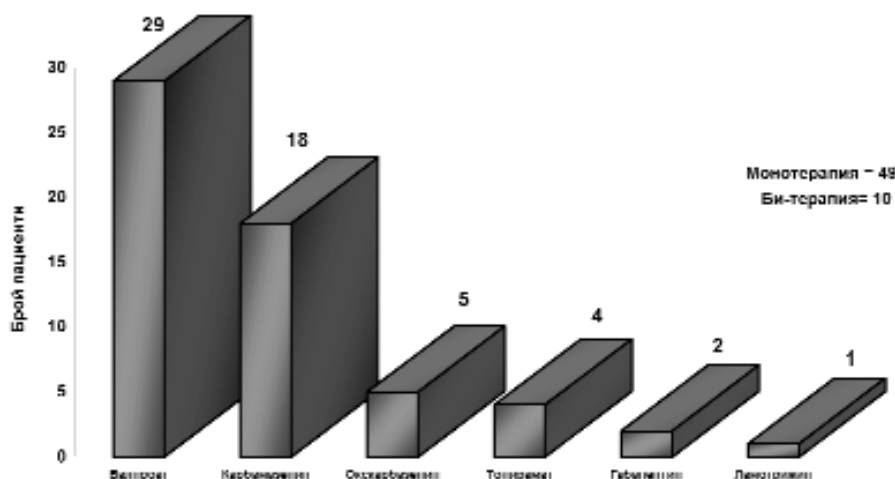
Фиг. 1. Разпределение на изследваните пациенти по пол и вид на епилепсията.

окачествяване на промените в качеството на живот, но едни от най-често използваните са Quality of Life in Epilepsy Inventories-89 и -31 (QOLIE) (12). В нашето проучване ние използваме QOLIE-31 инструмент, който бе избран поради своята сигурност в клинични условия, както и поради лесното си приложение (1). Тъй като субективната гледна точка на пациента е основата на оценката на качеството на живот, ние използвахме въпросник, при който медицинското мнение на специалистта не се взема под внимание (3,9). Качеството на живот бе измервано в седем различни функционални категории, които са най-често засегнати при пациентите с епилепсия (4): емоционално благополучие, физическо благополучие, проблеми с паметта, проблеми с концентрацията, социално и професионално благополучие, породени от пристъпите притеснения и тревоги, и общо усещане за здраве. Всяка секция от въпросника се състои от 3 до 7 въпроса с предварително зададени отговори, а резултатът за секцията варира между 0 и 1.0

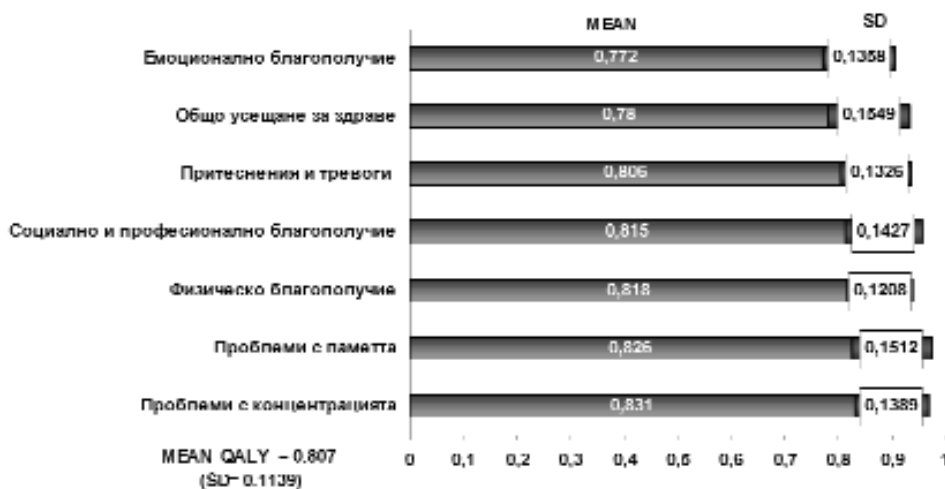
РЕЗУЛТАТИ

Проследени бяха 59 пациента – 32 мъже и 27 жени на възраст от 18 до 53 години (mean = 29,15; SD=13,26) (Табл. 1), които по време на контролните прегледи, провеждани във връзка с проследяване на основното заболяване, попълваха въпросник QOLIE –31. Въпросникът се попълваше по време на всяка следваща визита след първото посещение на всеки пациент. Разпределението на пациентите според типа на епилепсията бе както следва: Генерализирана – мъже : 17 пациента, Жени: 19 пациентки; Фокална- мъже: 15 пациента, жени : 8 пациентки (фиг. 1).

Според вида на антиепилептичната терапия проследяваните случаи бяха - 29 случая на терапия с Валпроат, 18 случая на терапия с Карбамазепин, 5 на терапия с Окскарбазепин, 2 с Габапентин, 4 с Топирамат и 1 с Ламотрижин. Четиридесет и девет пациента бяха на монотерапия, а 10 на би-терапия с антиепилептични средства (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на изследваните пациенти според избора на терапевтична алтернатива.



Фиг. 3. Оценка на качеството на живот по категории.

Средните стойности за различните категории при оценката на качеството на живот бяха следните: емоционално благополучие mean= 0.772 (SD=0.1358), физическо благополучие– mean = 0.818 (SD=0.1208), проблеми с паметта– mean = 0.826 (SD=0.1512), проблеми с концентрацията – mean = 0.831 (SD= 0.1389), социално и професионално благополучие– mean = 0.815 (SD= 0.1427), породени от пристъпите притеснения и тревоги - mean = 0.806 (SD=0.1326) и общо усещане за здраве – mean = 0.780(SD= 0.1549). Средната стойност на Качеството на живот в QALY за изследваните пациенти бе – 0.807 (SD=0.1139) (Фиг. 3).

При проведената статистическа обработка на данните (two-tailed Pearson с ниво на значимост $p < 0,01$) коефициентите на корелация между стойностите на различните функционални категории и общото качество на живот бяха както следва: емоционално благополучие - 0.837, физическо благополучие - 0.745, проблеми с паметта -0.780, проблеми с концентрацията - 0.834, социално и професионално благополучие - 0.759, породени от пристъпите притеснения и тревоги - 0.844; общо усещане за здраве - 0.905; (фиг.4)

ОБСЪЖДАНЕ

Нуждата от адекватна оценка на промените в качеството на живот на епилептично болните е безспорна. (2,5,7,10). Това е един актуален проблем, който е и ще

бъде значим както в персонален така и в социален аспект. Придобитите при това проучване данни за качеството на живот на група от пациенти с епилепсия, които живеят и работят при специфичните социално-икономически и персонално-етнически условия на нашата страна, осигуриха информация за няколко налични насоки за разглеждане на проблема. Правилното интерпретиране на поставените въпроси би могло да доведе до навременно и качествено решаване на проблеми, които ще бъдат все по – значими и за бъдеще в оценката на епилепсията като заболяване. При анализът на информацията на първо място се отчете, че групата на мониторирани пациенти при нашето проучване се отличава със сравнително висока стойност на качество на живот (QALY mean = 0.807). Отдаваме това на факта, че проследяваните пациенти са с добър контрол на пристъпите и сред тях има сравнително нисък процент на случаи със значими и сериозни Нежелани Лекарствени Реакции (НЛР), породени от антиепилептичната терапия. С напредването на проучването стана все по-ясно, че най-общо са засегнати психологическите и социални аспекти на качеството на живот на епилептично болните. Този факт също се дължи на това, че участниците в изследването в повечето случаи бяха пациенти с добър контрол на заболяването. С помощта на анализ на средните стойности за отделните функционални категории, ние определихме кои аспекти на качеството на



Фиг. 4. Ефект върху общото качество на живот на различните функционални категории, засегнати от основното заболяване или лечението (correlation quotients).

живот са засегнати в най-силна степен. Резултатите показваха, че при пациенти с добър контрол на пристъпите, най-силно са засегнати Емоционалното благополучие – (mean = 0.772 (SD=0.1358), Усещането за здраве (mean = 0.780 (SD=0.1549) и Причинените от пристъпите притеснения и тревоги (mean = 0.806 (SD=0.1326)). В тези аспекти от качеството на живот се наблюдава най-голям упадък, за разлика от проблемите с концентрацията и паметта, които твърде малко пациентите смятат за значими и отчитат като нарушени. Влиянието на отделните функционални категории върху общия профил на качеството на живот бе определено от корелационния анализ. Стана ясно, че усещането за здраве и Притесненията и тревогите породени от пристъпите играят най-значима роля при образуването на профила на качеството на живота. Социалното и професионално благополучие и физическото благополучие от друга страна са често незасегнати и почти нямат определящо влияние при влошаването на този показател при епилептично болните с добър контрол на пристъпите. (фиг. 4). Тези данни би трябвало да послужат като сигнал, насочващ ни към сериозен проблем - липсата на достатъчен контакт между пациента и лекуващия лекар. В немалко случаи се загубва важната двупосочна връзка лекар – пациент, което води от своя страна до засилване на усещанията за стигма и болест у епилептично болния. От първостепенно значение за лекаря, би трябвало наред с медицинската страна на контрол на заболяването, да стои и желанието за изграждане на чувство за доверие и усещане за “нормалност” у епилептично болния пациент. Това с най-голяма сила важи за пациенти с добър контрол на пристъпите, при които както личи от нашата работа това са най-засегнатите страни от качеството на живота. Установяването на стабилна

връзка с пациента би спомогнало за успокояване на предизвиканите от пристъпите притеснения и тревоги, би повишило чувството за собствено здраве и по този начин значително би подобрило качеството на живот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grudzinski A, Hakim Z, Coons S, et al Use of QOLIE – 31 In Routine Clinical Practice. *Epilepsy* 1998; 11:34-47
2. Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38:353-62.
3. Cramer JA. Quality of life for people with epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12:1-13.
4. Baker G. Assessment of Quality of Life in People with Epilepsy: Some Practical Implications. *Epilepsia* July 2001; 42 (s3):66-69
5. Jacoby A, Baker GA, Steen N, et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia* 1996;37:148-61.
6. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Meijer JW; Discussion of the AED workshop. *Pharm World Sci.* 1997 Oct;19(5):231-5.
7. Kugoh T. Quality of life in adult patients with epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(suppl 3):37-40.
8. Levy P. Economic evaluation of antiepileptic drug therapy: a methodologic review. *Epilepsia.* 2002 May;43 (5):550-8.
9. Herodes M, Oun A, Sulev H. & Kaasik, Ain-Elmar. Epilepsy in Estonia: A Quality-of-Life Study. *Epilepsia* 2001 42 (8), 1061-1073.
10. ЮMorrell MJ & Pedley TA. "The scarlet E": epilepsy is still a burden. *Neurology* 2000;54:1882-3.11. Nortvedt MW, Riise T, Myhr K-M, et al. Quality of life as a predictor for change in disability in MS. *Neurology* 2000;55:51-4.
12. Wiebe S, Eliasziw M & Matijevic S. Changes in Quality of Life in Epilepsy: How Large Must They Be to Be Real? *Epilepsia* 2001 42 (1), 113-118.
13. Scambler G & Hopkins A. Social class, epileptic activity, and disadvantage at work. *J Epidemiol Community Health* 1980;34:129-33.

Адрес за кореспонденция:

П. Балабанов

бул. "Васил Априлов" 15а, Катедра по Неврология, Медицински Университет – Пловдив.

Тел. +359 602 700

Факс: +359 602 205

e-mail address: pavel_balabanov@evrocom.net

Описание на клинични случаи КАРЦИНОМАТОЗЕН МЕНИНГИТ ПРИ ПАЦИЕНТКА С ОВАРИАЛЕН ТУМОР МАНИФЕСТИРАЩ СЕ СЪС СИНДРОМА НА COLLET-SICARD

Н. Тотева, Н. Мурадян, Е. Василева, Ц. Цанкова, М. Даскалов, П. Стаменова

Клиника по Неврология, МБАЛ „Царица Йоанна”-София

SUMMARY

CARCINOMATOUS MENINGITIS IN A PATIENT WITH OVARIAL TUMOR MANIFESTED WITH COLLET- SICARD SYNDROME

*N.Toteva, N.Muradyan, E.Vassileva, V.Toncheva,
M.Daskalov, Tz.Tzankova, P.Stamenova*

The Collet-Sicard syndrome is a syndrome of lesion of IX-XII cranio-cerebral nerves in posterior latero-condylar space, which often develops in parotid tumors, primary or secondary neoplastic affections of lymphatic nodes, skull base tumors, leucemic infiltrations and can occur acutely in carotid artery dissection, traumatic fractures of atlas. In this article we report about a 45-year patient with Collet-Sicard syndrome as the first manifestation of carcinomatous meningitis with rapid progression in approximately 2 months. An ovarian tumor was revealed in this patient later. To our knowledge, this is the first reported case of Collet-Sicard syndrome in meningeal carcinosis, which shows the necessity of profound clinical and laboratory investigations when the syndrome is disclosed, taking into consideration not only processes in the parotid and retroparotid space, but also lesions on the base of the skull.

KEY WORDS: Collet-Sicard syndrome, carcinomatous meningitis, meningeal carcinomatosis

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Collet-Sicard е синдром на увреждане на IX-XII ЧМН в задното латеро-кондиларно пространство, който най-често се развива при тумори на паротидната жлеза, първични и вторични неопластични увреди на лимфните възли, тумори на черепната база, левкемични инфилтрации и може да се прояви и остро при дисекция на вътрешната сънна артерия и травматични фрактури на атласа. В настоящата статия описваме 45-годишна пациентка със синдром на Collet-Sicard като първоначална проява на карциноматозен менингит с бърза прогресия на заболяването - за около 2 месеца. По-късно при тази пациентка беше открит овариален тумор. Доколкото ни е известно, това е първият описан случай на синдром на Collet-Sicard при менингеална карцинома, което показва необходимост за щателни клинични и лабораторни изследвания при пациенти с този синдром, както и необходимост да бъдат изключени процеси както в паротидната и ретропаротидната област, така и по базата на черепа.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Collet-Sicard, менингеална карцинома, карциноматозен менингит

Синдромът на Collet-Sicard е един от синдромите на увреждане на каудалната група на черепно-мозъчните нерви (ЧМН), проявяващ се в засягане на IX, X, XI и XII черепно-мозъчни нерви в задното латеро-кондиларно пространство, където тези нерви вървят заедно, излизайки от foramen jugulare и canalis n.hypoglossi, преди да се разклонят. Най-честите причини на развитието на този синдром са неоплазми - тумори на паротидната жле-

за и ухото, първични и вторични неопластични увреди на лимфните възли, тумори на черепната база. Описани са случаи на метастазизиране на простатен карцином по базата на черепа с едностранна увреда на IX-XII ЧМН, хемангиоеперицитомии на черепната база (5), левкемични инфилтрации. От другите по-чести причини обикновено се посочват дисекция на вътрешната сънна артерия, когато синдромът се развива остро - на фона на едностранно главоболие, болки в шията, синдром на Хорнер (18,21,23). Травматичните фрактури на атласа рядко предизвикват неврологичен дефицит поради по-големия напречен и сагитален гуаметър на спиналния канал в тази област, като въпреки това има описани случаи на джеферсонова фрактура, съчетана със синдром на Collet-Sicard (7,13).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

В тази статия искаме да представим пациентка на 45 години, при която синдромът се развива преди да бъде диагностицирано основното заболяване. Болната е приета в клиниката с оплаквания от снижение на гласа от около 1,5 месеца, силно влаошено през последните дни преди приемането до шепнещ говор. След 3 седмици се добавят оплаквания от нарушено гълтане, главоболие локализирано в областта на лявата орбита, предимно нощем, както и гразнене от светлина.

При постъпването болната е с нормален соматичен статус. От неврологичния статус при приемането е налице следната симптоматика: лека птоза на лявата небна половина при запазени фарингеални рефлексии, пареза на левия n.laryngeus recurrens, дисфагия, дисфония, хипотрофия на m.sternocleidomastoideus и m.trapezius в ляво със снижена мускулна сила на тези мускули, при показване на езика - силно отклонение в ляво - налице е едностранна увреда на IX - XII ЧМН; не се установява синдром на менинго-радикуларно гразнене, пробите за латентни парези са негативни, установява се леко снижение на сухожилно-надкостните рефлексии; няма промени във висшите корови функции, както и тазово-резервоарни нарушения. В клиниката са проведени диагностични процедури и консултации описани хронологично по-долу. Изследванията на пълна кръвна картина и биохимичните изследвания на кръвта не показват отклонения от нормата, освен лек анемичен синдром със снижени стойности на хемоглобина и хематокрита. При консултация с оториноларинголог и ларингоскопия се установява пареза на n.laryngeus recurrens в ляво като няма други отклонения в оториноларингологичен статус. Резултатите от направеното електромиографско изследване - излена електромиография с изследване на провеждането по двигателните и сетивни влакна, също и репетитивна стимулация - са следните: не се установява нарушение на нервно-мускулното предаване; от m.trapezius в ляво се отвеждат фибрилери и фасцикуларни АП, а също и странни залпове, което насочва към по-голяма давност на неврогенната атрофия, регистрират се само единич-

ни моторни единици при нормално провеждане по п. accessorius - приема се, че се касае за проксимално увреждане на п. accessorius sin. Установява се също лека периферно-стволова увреда на нервите на краката с предимно аксонално засягане и данни за предно-коренчева увреда. Тъй като синдромът на Collet-Sicard може да се развива при тумори на паротидната жлеза и ретропаротидното пространство е проведена КТ на паротидната зона в ляво и епифаринкса - не се установяват патологични промени. Нативна КТ на главен мозък и на гръден кош - нормални. При ликворологичното изследване се установява хиперпротеинрагия с повишено съдържание на белтък до 175,5 мг%, хипогликозахия - 1 mmol/l, лимфоцитна плеоцитоза - 4096/3 левкоцити при следното диференциално броене - моноцити - 12%, лимфоцити - 85% и 3% от клетките показват признаците на атипизъм - нямат форма на типични лимфоцити, имат увеличени размери, ядрата им са лобуларни и цитоплазмата е поинтензивно оцветена. Значителната част от левкоцитите е на малки групи и повлекла. Посевките не дават бактериален растеж.

С оглед на ликворологичната находка и изключване на лимфопрлиферативно заболяване пациентката е консултирана с хематолог и е извършена стерилна пункция с биопсия - в получения материал са представени всички клетъчни редици без матурационни нарушения и без наличие на патологични клетки, умерено подтисната еритроцитна редица - нормална цитологична находка на костен мозък с умерено подтисната червена клетъчна реакция. След тези изследвания при извършване на абдоминална ехография при болната се открива обемна формация със солиден характер, заемаща почти целия малък таз до невъзможност да се отдиференцират нормални органи, с вторично ангажиране на десния надбъбрек (поликистична зона с размери 7 см, която компресира и дислоцира v.cava) и асцит. След консултация с гинеколог и изследване на туморните маркери - СА-125 (210,8 при нашата пациентка при норма от 0 до 35) се прие, че се касае за овариален карцином. По време на престоя в клиниката състоянието на болната се влошава - появяват се оплаквания от гадене и многократно повръщане, засилва се дисфагията до невъзможност за гълтане, което наложи поставяне на назо-гастрална сонда. Появи се диплопия във всички посоки като израз на засягане на очевдигателната група ЧМН. Болната се изписва от клиниката и се насочва към онкологична болница за понататъшно лечение. След два месеца от начало на заболяването се регистрира летален изход.

ОБСЪЖДАНЕ

Карциноматозният менингит е усложнение с честота около 5% от случаите със злокачествени новообразувания. Най-често се развива при тумори на млечната жлеза, белите дробове (особенно дребноклетъчен карцином), меланом, левкемии и лимфоми (3, 11, 14, 15, 19, 22, 24, 25). Други често описвани случаи с неоплазми, усложнени с карциноматозен менингит са карциноми на пикочния мехур (4, 8, 22), карциноми на гастро-интестиналния тракт (10, 12), карциноми на шийка на матката (2, 16). Основните клинични прояви - главоболие, болки в гърба и полирадикулопатии (включително и синдром на кауда еквина), парези на краниалните нерви и нарушения в съзнанието - могат да бъдат обобщени в 2 основни клинични форми - фокална (менингеална карциноза) и дисеминирана (карциноматозен менингит) (19). Двете форми се отличават както по патоморфологичния

субстрат (нодуларни инфилтрати при първата и наличие на свободно циркулиращи в церебро-спиналната течност туморни клетки при втората) и клиничната картина, така и в прогностично отношение - пациенти с първия вариант могат да оцеляват години след появата на симптоматиката, докато карциноматозният менингит има фулминантно протичане с летален изход средно до 2 месеца и лошо терапевтично повлияване. По отношение на инициална симптоматика има описани случаи на внезапна загуба на зрение или двустранна глухота (17, 20, 26), диплопия с пареза на п. abducens (6). Доколкото ни е известно, досега няма описани пациенти със синдром на Collet-Sicard при карциноматозен менингит. Освен това менингеални метастази при овариален карцином се описват рядко в литературата.

Диагнозата карциноматозен менингит се потвърждава чрез идентифициране на туморните клетки в церебро-спиналната течност, което става прибилизително в 30% от случаите. Други честоти ликворни находки са значително увеличено ликворно налягане, плеоцитоза - от лека до умерена, слаба до умерена хиперпротеинрагия (0,7-2,5 g/l), и тежка хипогликозахия (1). Въпреки това при някои пациенти ликворът остава нормален, а туморните клетки могат да бъдат изолирани след повторни ликворологични изследвания. Гореописаното ликворологично изследване при нашата пациентка показва признаци на атипизъм на клетките с умерена плеоцитоза, хиперпротеинрагия и изразена хипогликозахия.

Невроизобразяващите изследвания (компютърна томография, ядрен магнитен резонанс) са необходимите за диагностиката изследвания, но ЯМР без контрастно усилване проявява признаци на засягане на менингите само в част от изследваните случаи.

Поради бързо прогресивизиращ ход на заболяването при болната не се проведе оперативно лечение и хистологичното изследване на тумора. Диагнозата поставяме въз основа на данните за менингит с атипични клетки, данните от ехографско изследване за туморно образование в десния яйчник с вторично ангажиране на десния надбъбрек, както и въз основа на повишените туморни маркери СА-125. Насочваме вниманието към този случай поради ниската честота на синдром на Collet-Sicard в клиничната неврологична практика при злокачествени заболявания. При синдрома на Collet-Sicard заедно с процеси в ретропаротидното пространство, визуализирани с невроизобразяващи методи, трябва да се имат предвид и процеси по черепната база с проксимално засягане на черепно-мозъчните нерви, включително и при болни, които нямат клинични данни за менинго-радикулерно разгнание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветанова Е. Ликворология. София. Медицина и физкултура, 1980, 214-215.
2. Aboulafla D.M., Taylor L.P., Crane R.D., Yon J.L., Rudolph R.H. Carcinomatous meningitis complicating cervical cancer: a clinicopathologic study and literature review. *Gynecol-Oncol.* 1996 Feb; 60(2): 313-8
3. Baiges-Octario J.J., Huerta-Villanueva M. Carcinomatosis meningeal. *Rev-Neurol.* 2000 Dec 16-31; 31(12): 1237-41
4. Bruna J., Rojas-Marcos I., Martinez-Yelumos S., Catala I., Vidaller A., Galan C., Krupinski J., Rubio F.J. Meningeal carcinomatosis as the first manifestation of a transitional cell carcinoma of the bladder. *-Neurooncol.* 2003 May; 63(1): 63-7
5. Camacchio F., D'Eredita R., Poletti E., Marchiori C. Hemangiopericytoma of the skull base and Collet-Sicard syndrome: a case report. *Ear-Nose-Throat J.* 1995 Dec; 74(12): 845-7
6. Chang A.K. Diplopia in a patient with carcinomatous meningitis: a case report and review of the literature. *J-Emerg-Med.* 2002 Nov; 23(4): 351-4
7. Connolly B., Turner C., DeVine J., Gerlinger T. Jefferson fracture resulting in Collet-Sicard syndrome. *Spine.* 2000 Feb 1; 25(3): 395-8
8. Cozzarini C., Reni M., Mangili F., Baldoli M.C., Galli L., Bolognesi A. Meningeal carcinomatosis from transitional cell carcinoma of the bladder: report of two cases and review of the literature. *Cancer-Invest.* 1999; 17(6): 402-7
9. Deeb L.S., Yamout M.I., Shamseddine A.I., Shabb N.S., Uthman

- S.M.Meningeal carcinomatosis as the presenting manifestation of gastric adenocarcinoma. *Am-J-Gastroenterol.* 1997 Feb;92(2):329-31
10. Delaunoy T.,Boige V.,Belloc J.,Elias D.,Lasser P.Gastric linitis adenocarcinoma and carcinomatous meningitis:an infrequent but aggressive association-report of four cases.*Ann-Oncol.*2001 Jun;12(6):869-71
 11. Fizazi K.,Asselain B.,Vincent-Salomon A.,Jouve M.,Dievas V.,Palangie T.,Beuzeboc P.,Dorral T.Pouillart P.Meningeal carcinomatosis in patient with breast carcinoma.Clinical features, prognostic factors,and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen.*Cancer* 1996 Apr 1;77(7):1315-23
 12. Girola S.S.,Celano M.,Arrigoni E.,Di-Giulio G.,Di-Maggio E.M.,Mazzone A.Meningeal carcinomatosis in patient with esophagus adenocarcinoma.*Minerva-Med.*1997 Mar;88(3):105-7
 13. Hsu H.P.,Chen C.S.,Ro L.S.A case of Collet-Sicard syndrome associated with traumatic atlas fractures and congenital basilar invagination.*J-Neurolog-Neurosurg-Psychiatry*,2004 May;75(5):782-4
 14. Jayson G.C.,Howell A.Carcinomatous meningitis in solid tumors.*Ann-Oncol.*1996 Oct;7(8):773-86
 15. Kosmas C.,Malamos N.A.,Tsavaris N.B.,Stamataki M.,Gregoriou A.,Rokana S.,Vartholomeou M.,Antonopoulos M.S.Isolated leptomeningeal carcinomatosis(carcinomatous meningitis)after taxane-induced major remission in patients with advanced breast cancer.*Oncology*.2002;63(1):6-15
 16. Kumar S.,Nair S.,Alexander M.Carcinomatous meningitis occurring prior to a diagnosis of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix.*J-Postgrad-Med.*2004 Oct-Dec;50(4):311-2
 17. Morgan M.K.,Zammit-Maempel I.,Hill J.Meningeal carcinomatosis:an unusual cause of deafness.*J-R-Coll-Surg-Edinb.*1998 Apr;43(2):119-21
 18. Rees J.H.,Valentine A.R.,Llewelin J.G.Spontaneous bilateral carotid and vertebral artery dissection presenting as a Collet-Sicard syndrome.*Br-J-Radiol.*1997 Aug;70(836):856-8
 19. Rudnika H.,Niwinska A.,Gruszfeld A.,Pienkovski T.Diagnosis and treatment of carcinoid meningitis:a challenge to the neurologist and oncologist.*Neurochir-Pol* 2003;37(4):811-24
 20. Shen T.Y.,Young Y.H.Meningeal carcinomatosis manifested as bilateral progressive sensorineural hearing loss.*Am-J-Otol.*2000 Jul;21(4):510-2
 21. Schmidt F.,Dihne M.,Steinbach J.,Buhring U.,Kuker W.Raeder und Collet-Sicard-syndrom.Akute Hirnnervenparesen als symptom einer A.carotis-interna-Dissektion.*Nervenarzt.*2000 Jun;71(6):502-5
 22. Strady C.,Rucciavelli A.,Nasca S.,Liataud-Royer F.,Coninx P.Carcinomatous meningitis and solid tumors.*Oncol-Rep.*2000 Jan-Feb;7(1):203-7
 23. Walker S.,McCarron M.O.,Flynn P.A.,Watt M.Left internal carotid artery dissection presenting with headache, Collet-Sicard syndrome and sustained hypertension.*Eur-J-Neuro.*2003 Nov;10(6):731-2
 24. Yu H.,Mitsumori M.,Nagata Y.,Katakura Y.,Kokubo M.,Oga N.,Fujishiro S.,Sasai K.,Hiraoka M.,Kan N.Meningeal carcinomatosis in patients with breast cancer:report of 8 patients.*Breast-Cancer.*2001 8(1):74-8
 25. Zachariah B.,Zachariah S.B.,Varghese R.,Balducci L.Carcinomatous meningitis:clinical manifestation and management.*Int-J-Clin-Pharmacol-Ther.*1995 Jan;33(1):7-12
 26. Zeller J.A.,Zunker P.,Witt K.,Schlueter E.,Deuschi G.Unusual presentation of carcinomatous meningitis:case report and review of typical CSF findings.*Neuro-Res.*2002 Oct;24(7):652-4

Адрес за кореспонденция:

Д-р Наташа Тотева

Клиника по неврология

МБА „Царица Йоанна“

Ул. „Бяло Море“, 8, София 1527

Тел. (02)9432516

E-mail:natashatoteva @ yahoo.com

Описание на клинични случаи НЕВРОПАТИЯ НА UPHOLSTERER (СУПИНАТОР СИНДРОМ): ОПИСАНИЕ НА ДВА СЛУЧАЯ

П. Цветанов

Катедра по Неврология и Неврохирургия, Университетска болница,
Медицински университет – Плевен

SUMMARY

NEUROPATHY OF UPHOLSTERER (SUPINATOR SYNDROME): DESCRIPTION OF TWO CASES

P. Tzvetanov

Entrapment neuropathies are common in certain professional groups. Neuropathy of Upholsterer (supinator syndrome) is the characteristic syndrome due to damage of the posterior interosseous nerve (PIN) at the arcade of Frohse (the supinator arch). Supinator syndrome consists of weakness of extension of the digits and thumb with preservation of extension of the wrist. Sensory function, supination, and brachioradialis are not affected. Pain is often felt lateral to the elbow. Although the first description is published in 1905 there is not sufficient data regarding prognosis and necessary treatment. Electromyography examination gives important information for the presence of acute denervation in affected muscles and conduction block through compressed nerve segment. In this way the examination has not only diagnostic but also prognostic value.

Two cases with acute and chronic entrapment PIN neuropathy their clinical and EMG features are presented. Reviewing the literature data some speculation about pathogenesis and appropriate management in patients with supinator syndrome were done.

KEY WORDS: supinator syndrome, electromyography, entrapment neuropathy

РЕЗЮМЕ

Компресивните невропатии са чести в определени професионални групи. Невропатията на Upholsterer (супинатор синдром) е специфичен синдром дължащ се на увреда на n. interosseous posterior (PIN) в областта на аркадата на Frohse (супинаторна аркада). Този синдром се

състои от мускулна слабост при екстензия на пръстите на ръката при запазена екстензия на китката. Сетливността, супинацията и функцията на m. brachioradialis не са засегнати. Болката е локализирана латерално от лакътя. Въпреки че първото описание на синдрома датира от 1905 г. в литературата няма достатъчно данни относно прогнозата и необходимото лечение. Електромиографското изследване (ЕМГ) дава важна информация за наличие на остра денервация на засегнатите мускули и блок в провеждането през засегнатия участък. По този начин ЕМГ при този синдром има не само диагностична, но и прогностична стойност.

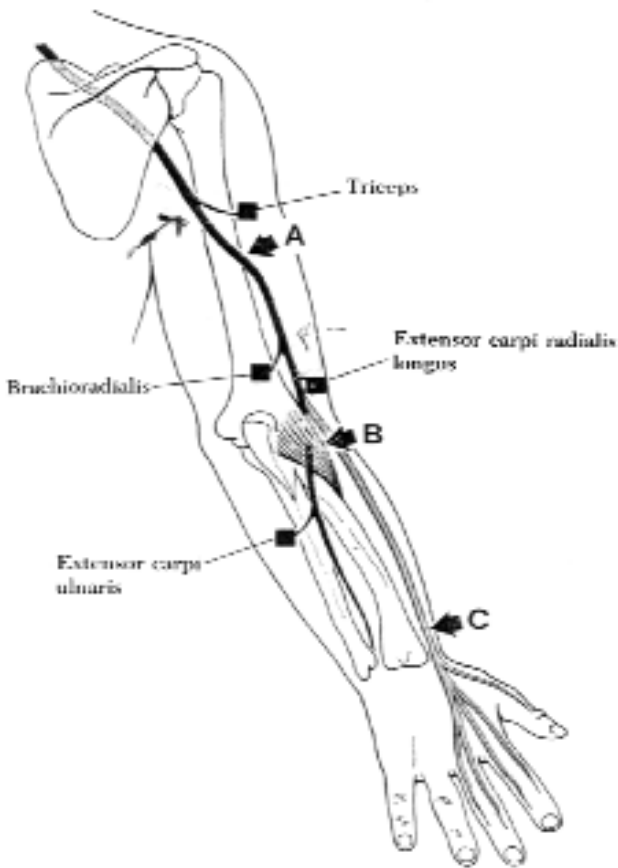
Представят се два случая с остра и хронична компресивна увреда на PIN, тяхната клинична и електромиографска характеристика. Анализират се литературните данни и се обсъждат патогенезата на увредата, както и необходимото поведение при случаи със супинатор синдром.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: супинатор синдром, електромиография, компресивна невропатия

ВЪВЕДЕНИЕ

Невропатията на n. interosseous posterior (PIN) е още в далечната 1905 г. от Guillain и Courtellemont. През 1899 г. Gowers съобщава за увреда на екстензорите от предмишницата в резултат от лезия на n. radialis, но не свързва специфичната клинична симптоматика с увреда на PIN. По време на Първата световна война Tinell прави първото анатомично описание на увредата на PIN. Чак в края на Втората световна война нервът е получил сегашното си наименование (6).

PIN (Фиг. 1) представлява сноп от двизигателни нервни влакна, които преминават през аркадата на Frohse (супинаторна аркада) и близо до изхода от m. supinator се



Фиг. 1 Анатомични локализации на компресивните увреди на n. radialis (A-canalіs spiralis, B-аркага на Frohse, C-увреда на n. interosseus superficialis в областта на китката).

разделят на два вторични снопа (6). Рекурентният (повърхностен) моторен клон инервира m. extensor digitorum, m. extensor digiti minimi и m. extensor carpi ulnaris, докато десцендиращият (дълбок) моторен клон инервира m. abductor pollicis longus, m. extensor pollicis brevis, m. extensor pollicis longus и m. extensor indicis (7).

Невропатията на Uprholsterer е позната повече под именоването supinator syndrome (2). Тя е отделена като самостоятелен синдром и се различава от увредата на седмо цервикално коренче, при което се засяга m. triceps, а екстензорите на китката обикновено са интактни (9). При увреда на PIN се оформя специфичен синдром на мускулна слабост на екстензорите на пръстите и палеца и запазена сила при екстензия на китката (2, 5, 9). Сетивните функции, супинацията и силата на m. brachioradialis не се засягат. Болката е локализирана обикновено латерално от лакътя (5).

Увредата на PIN може да се причини от остра травма след огнестрелно нараняване или в резултат от компресивна увреда. Повторните стереотипни движения може да причинят увреда на PIN при дигитанти, виолончелисти, плувци, сервитьори, физически работници, шивачи. Синдромът се описва най-често след преумора при изриване на сняг, игра на тенис, а също при военни след продължително носене на оръжие. Рядко може да се предизвика при несръчни медицински манипулации, например след канюлиране на вена (8). Повторните, стереотипни движения, които увреждат PIN се съобщават най-често при мапичери и пианисти (8, 9).

Основно диагностично средство при болни със супинатор синдром е излена електромиография (ЕМГ) на мускулите инервирани от PIN и електроневрография на двигателните и сетивни влакна на n. radialis. Електроневрографията (ЕНГ) на двигателни влакна на PIN установява забавяне или блок в провеждането през участъка на нерва преминаващ през m. supinator. За разлика от моторните, сетивните влакна не са засегнати, поради което сетивно-нервните акционни потенциали (СНАП) отведени от n. interosseus superficialis в областта на първо интросеално горзално пространство имат нормални амплитуда и латентност (2, 3, 5). Излената ЕМГ установява наличие на остри генервационни промени в m. extensor carpi radialis brevis, m. extensor digitorum communis и m. extensor carpi ulnaris. Изследването на m. brachioradialis, m. biceps, m. triceps brachii не показва патологични промени (2, 3, 5). В редки случаи е възможно да се открият генервационни промени и в m. extensor carpi radialis longus, което се отнася за аберантна инервация или анатомична аномалия (9). Тъй като m. extensor carpi radialis longus се инервира от клончета на n. radialis, отделени преди PIN, в тези случаи може да се подозира по-проксимална увреда на n. radialis, която предизвиква и екстензионна слабост на китката (9).

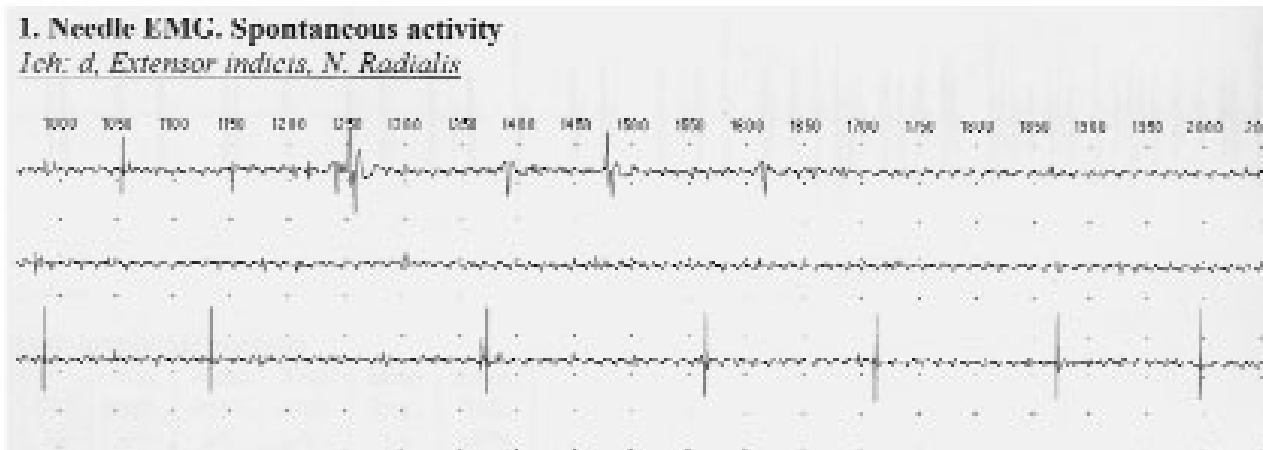
Представят се два случая със супинатор синдром, техните клинични и ЕМГ находки и се обсъжда необходимата терапия, поведение и профилактика на това заболяване.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Описаните случаи на супинаторен синдром са изследвани в електромиографски кабинет на Катедра по Неврология и Неврохирургия на Медицински университет-Плевен за периода 2004-2005 година.

СЛУЧАЙ 1

47 годишен стругар, с анамнеза за лекостепенна артериална хипертония. В продължение на няколко месеца е имал оплаквания от болка в областта на предмишницата и бърза уморяемост на дясната ръка. Тези симптоми се усилвали в края на работния ден и отзвучавали след кратка почивка. В последния месец болката се засилила и станала постоянна. Появила се екстензионна слабост за пръстите на дясна ръка. Клиничното изследване показва наличие на мускулна слабост в екстензорите на пръстите (MRC 4/5), нормална сетивност и палпаторна болезненост в областта на горната половина на предмишницата, под лакътя. Проведената ЕНГ установява нормални СНАП от n. radialis, но наличие на блок в провеждането (55%) през m. supinator. Не се установяват остри генервационни промени при излена ЕМГ, волевият запис е високочестотен и се състои от една/две двигателни единици с нормална амплитуда и начална полифазия. Болният отказва оперативно лечение. Провежда не-системно противовъзпалително лечение и кратък физиотерапевтичен курс с частично подобрение. Продължава професионалното натоварване на ръката, въпреки дадените указания. При повторния клиничен преглед (след 6 месеца) се намира екстензионна плегия на пръстите. ЕМГ изследване показва изразена генервация на m. extensor digitorum, m. extensor carpi radialis et ulnaris (фибрилации от /++/ до /+++/ и отделни фасцикулации) (Фиг. 2). Волевият запис е бил високочестотен от една двигателна единица, с изразена полифазия. Болният е трайно инвалидиран с тежък функционален дефицит в ръката.



Фиг. 2 Електромиографски генервационни промени (фибрилации и фасцикулации) в m. extensor indicis при случай 1.

СЛУЧАЙ 2

52 годишен шофьор, който след продължителна и напрегната физическа работа (рязане на дърва) получава силна болка в горната част на дясната предмишница. Два дни след това след събуждане установил, че пръстите на дясната му ръка са неподвижни при опит за екстензия. Клиничният неврологичен преглед установява екстензионна плегия на пръстите, лека екстензионна слабост на китката и нормална сетивност. От проведеното ЕНГ изследване се установява забавена скорост и тежък блок в провеждането (75%), при нормални СНАП от n. radialis. Въпреки изразената отпадна двигателна симптоматика не се намират генервационни промени в мускулите инервирани от PIN. Волевият запис е от една двигателна единица и с много висока честота. Консултиран с ортопед и е инжектирана 1 amp Diprophos в m. supinator. Едновременно с това е проведена противоточна терапия с 10% Mannitol (500 ml/дн), кортикостероидно перорално лечение (Prednisolon F), физиотерапевтични процедури (фонофореза с кортикостероид). Контролният преглед след един месец показва много добро обратно развитие на двигателния дефицит (MRC 4/5) и пълно отзвучаване на болковия синдром. Клиничното проследяване потвърждава доброто обратно развитие на симптоматиката и пълното функционално възстановяване на ръката.

ОБСЪЖДАНЕ

Докладваните два случая имат типична за увреда на PIN клинична картина (1, 7). Подобно на другите, описани в литературата случаи на супинатор синдром, хроничната или ексцесивната остра преумора на ръката са рисков фактор за възникване на увредата (4, 5, 7, 9).

Необичайното в клиничната картина на втория случай е наличието на екстензионна слабост на китката, която е по-характерна за увреда на n. radialis в областта на мишницата. В литературата обаче се описва подобна находка, с по-разпространена увреда излизаща извън рамките на PIN (9). Липсата на сетивни нарушения в зоната на n. radialis, както и бързата регресия на екстензионната слабост на китката навеждат на мисълта за възможен преходен, възходящ оток на нерва, в частта му преди навлизането на нерва в m. supinator.

Потвърждава се диагностичната и прогностична стойност на ЕМГ при болните със супинаторен синдром (2, 5). Запазените СНАП и изразените генервационни промени (предимно за екстензорите от предмишницата), наличието на блок в провеждането през m. supinator

са патогномонични електромиографски белези за увреда на PIN (5). ЕМГ при супинатор синдром има и прогностична стойност. При втория случай, въпреки изразения блок в провеждането, не се установяват данни за остро прекъсване на нервни влакна и това корелира с доброто функционално възстановяване, в рамките на месец. Обратно, установяването на белези на аксонална дегенерация при първия случай корелира с развитието на тежък функционален дефицит.

От патогенетична гледна точка представените случаи демонстрират основните механизми на увреда на PIN в областта на m. supinator. При втория случай това е хроничната компресивно-исхемична увреда, която се последва от аксонална дегенерация на нервните влакна, а при първия - оток на m. supinator и последваща остра компресия на нерва, предизвикваща блок в провеждането по двигателните влакна. Навременното и адекватно лечение, особено при острата невропатия на PIN е от особена важност за бъдещето функционално възстановяване на нерва. Добрият терапевтичен ефект от приложението на противоточна и кортикостероидна терапия се отчита и от други автори (8, 9). От първостепенна важност е и вторичната профилактика, като стремежът е да се избягват трудови дейности със стереотипни, повтарящи се движения.

В заключение, невропатията на Uprholsterer (супинатор синдром) има специфична клинична изява, лесно разпознаваема от квалифицирания специалист. ЕМГ изследване е от първостепенно значение за поставяне на правилната топична диагноза и за прогнозата на функционалния дефицит. Декомпресията на нерва или провеждането на противоточна и кортикостероидна терапия (включително инжектирането на кортикостероид в m. supinator) имат първостепенна важност, особено при острата форма на синдрома. Важно е спазването на подходящ трудов режим, с цел избягване на повторни и стереотипни движения на ръката при вече установен супинатор синдром.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaplan, P.E. Posterior interosseous neuropathies: Natural history. Arch Phys Med Rehabil, 1984, 65, 399-400.
2. Kimura, J. Electrodiagnosis in Disease of Nerve and Muscle: Principles and Practice. Philadelphia, F.A. Davis Co., 1983, 500-501.
3. Mills, K.R. The basis of electromyography. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76, 32-35.
4. Nielsen, H.O. Posterior interosseous nerve paralysis caused by fibrous band compression at the supinator muscle: A report of four cases. Acta Orthop Scand, 1976, 47, 304-307.
5. Rosen, I., Werner, C.O. Neurophysiological investigation of posterior interosseous nerve entrapment causing lateral elbow pain. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1980, 50, 125-133.
6. Spinner, M. The arcade of Frohse and its relationship to posterior

- interosseous nerve paralysis. *J Bone Joint Surg Br*, 1968, 50, 809-812.
7. Suematsu, N., Hirayama, T. Posterior interosseous nerve palsy. *J Hand Surg (Br)*, 1998, 23, 104-106.
 8. Staal, A. Mononeuropathies: examination, diagnosis and treatment. London: W B Saunders, 1999, 46.
 9. Streibe, E. Upper arm radial nerve palsy after muscular effort: report of three cases. *Neurology*, 1992, 42, 1632-1634.

Адрес за кореспонденция:
 Плевен 5800, ул. "Г. Кочев" 8А,
 Университетска болница,
 Катедра по Неврология и Неврохирургия
 Д-р Пламен Цветанов Георгиев
 Тел.: +35964835242, e-mail:
 tzvetanovplamen@hotmail.com

Продължаващо следдипломно обучение ЛЕКИ ЧЕРЕПНО – МОЗЪЧНИ ТРАВМИ: ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

И. Велчева, Н. Димитров

Университетска специализирана болница по неврология и психиатрия "Св. Наум", Медицински университет-София

SUMMARY

MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

I. Velcheva, N. Dimitrov

Mild traumatic brain injury (TBI) is one of the most common neurologic disorders. It is defined with loss of consciousness of less than 30 min, post-traumatic amnesia shorter than 60 min and Glasgow coma score of 13 to 15 on admission to hospital.

The various cranial, extracerebral and intracerebral complications of mild TBI can be divided into abnormalities that need neurosurgical intervention (extracerebral hematoma, depressed skull fracture, growing skull fracture) and those that cannot be treated neurosurgically (contusion zones, brain oedema, diffuse injury, small haemorrhages, traumatic subarachnoid haemorrhage, pneumocephalus). Computed tomography (CT) is very sensitive for the detection of intracranial abnormalities, especially for extracerebral haematoma. CT finding can also predict the absence of late disease progression.

Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) may be of value for the detection of structural brain damage in patients without CT abnormalities and especially in those with long-term complaints. In TBI brain-specific proteins, in particular S100B may be released in the circulation. The higher serum levels of S100B in patients with intracranial pathology correlate with clinical outcome and the severity of primary and secondary brain damage.

The management of patients with mild TBI, the duration of bed rest and follow-up depend on the severity of the head trauma.

KEY WORDS: mild traumatic brain injury, diagnosis, management

РЕЗЮМЕ

Леките черепно-мозъчни травми (ЧМТ) са особено честа неврологична патология. Характеризират се със загуба на съзнание до 30 мин., посттравматична амнезия до 60 мин. и оценка по Glasgow – скалата 13 до 15 точки.

Различните краниални, екстра- и интрацеребрални усложнения на леките ЧМТ се разделят на две групи в зависимост от това дали изискват неврохирургична намеса (екстрацеребрален хематом, депресионна или импресионна фрактура на черепа) или не подлежат на оперативна интервенция (контузионни зони, мозъчен оток, дифузно

травматично увреждане, малки хеморагии, травматичен субарахноиден кръвоизлив, пневмоцеле). Компютърната томография (КТ) е много чувствителен метод за откриване на интракраниални усложнения, особено на екстрацеребрален кръвоизлив. КТ нахождката може също да предскаже отсъствието на късна прогресия на болестта.

Магнитнорезонансната томография (МРТ) е от значение за откриване на структурни мозъчни увреждания при пациенти без патология на КТ и особено при такива с продължителни оплаквания. При ЧМТ в кръвообращението се отделят специфични мозъчни протеини, особено S100B, чиито серумни нива са по-високи при пациенти с интракраниална патология и корелират с клиничното развитие и тежестта на първичните и вторични мозъчни увреждания.

Поведението при леки ЧМТ зависи от тежестта на травмата, която определя продължителността на болничното и извънболничното клинично наблюдение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: леки черепно-мозъчни травми, диагноза, терапевтично поведение

Възможността за увреждане на мозъка при травма на главата е била позната още в Средновековието, а терминът *commotio cerebri* е бил използван през 16-ти век от Ambroise Pare (по 9). Травматичните наранявания на мозъка са честа причина за заболяемост и смъртност. Тяхната честота се движи между 229 и 1967 на 100 000. Тя е най-висока при мъже на възраст 15 – 24 години и е водеща причина за смърт при лицата под 45 години (19).

Черепно – мозъчните травми (ЧМТ) се класифицират като леки, средно тежки и тежки. Общоприето е, че при леки ЧМТ пациентите имат оценка 13 – 15 точки по Glasgow - скалата за коми (ГСК)(48). При умерени по тежест ЧМТ оценката е 9-12 точки, а при тежките ЧМТ той е 8 точки или още по-нисък след ресуситация (38).

Повече от 95% от всички ЧМТ са леки, докато умерените и тежките взети заедно съставляват само 5% от случаите (24). Смъртността при леките ЧМТ е ниска (от 0,04% до 0,29%) и се причинява от интракраниални кръвоизливи (23). Честотата на тези кръвоизливи (екстрадуални или субдурални) при леките ЧМТ е 0,2 – 3,1%; те изискват неврохирургична намеса (18).

Ранното разпознаване на симптомите и признаците,

за които се знае, че повишават риска от развитие на интракраниален кръвоизлив е ключовият момент при началното поведение при леки ЧМТ.

МЕХАНИЗМИ НА ТРАВМАТИЧНО УВРЕЖДАНЕ НА МОЗЪКА

Травматичното увреждане на мозъка обикновено се получава след удар по главата, при което се предава енергия (импулс), пораждаща внезапно ускорение, забавяне или ротация. Травмите на главата са затворени, ако черепът е интактен или пенетриращи, ако черепът, а често и твърдата мозъчна обвивка са разкъсани от остри предмети – куршум, нож, отвертка, шило, стрела (5).

Фокални увреди или контактни наранявания като фрактура на черепа, епидурален хематом, посттравматичен субдурален хематом, контузия на мозъчната кора се предизвикват от директни сили, действащи върху черепа и предизвикващи компресия на подлежащите тъкани (coup) или на тъканите отдалечени от мястото на удара (contre coup).

Не всеки удар по главата предизвиква мозъчна увреда или дисфункция. С изключение на черепната фрактура и екстрадуралният хематом, всички мозъчни наранявания могат да се предизвикат от ъглово ускорение на главата без удар, при условие, че има период на загуба на съзнание (10). Така силите, породени от внезапна ротация могат да увредят аксоните и мозъчните съдове (11).

Мозъчните увреждания след травма на главата могат да се класифицират и съобразно времето на тяхната поява (21). Първичните увреждания се появяват в момента на травмата и се считат за необратими. Вторичните увреждания възникват часове или дни след травмата вследствие на системни (предимно хипоксия или хипотония) или интракраниални усложнения (мозъчен оток, тензориално или фораминно херниране). Третичните усложнения (сепсис, тромбоемболии, тежка полиневропатия) може да настъпят дни или седмици след травмата като резултат от нарушен катаболизъм или на повишена тромбогенеза в резултат на залежаване, парализа или инфекция.

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ЛЕКИТЕ ЧМТ

Vos et al. (45) предлагат класификация на базата на скалата за комите (ГКС), загубата на съзнание (ЗС), посттравматичната амнезия (ПТА), неврологичния статус и рисковите фактори за интракраниални усложнения.

Съгласно тази класификация леките ЧМТ се определят като следствие от непенетриращи удари с внезапно ускорение, забавяне или ротация на главата и с оценка по ГКС от 13 – 15 точки. При продължителност на ЗС по ГКС от не повече от 30 min и ПТА по-кратка от 60 min се прогнозира благоприятен изход със смъртност под 1%. При отсъствие на рискови фактори смъртността граничи с 0.

Точната оценка по ГКС е важна, тъй като броят на интракраниалните усложнения и необходимостта от неврохирургична намеса са в обратна зависимост с резултата по ГКС. Интервалът от време между инцидент

та и хоспитализацията може да окаже влияние върху резултата по скалата. Нови проучвания сочат времето от 24 часа като максимално закъснение за болнично лечение при леки ЧМТ (13,38).

Съществено значение има и потвърждаването на ЗС и точната преценка на нейната продължителност, тъй като продължителната ЗС е свързана с повишен риск от фрактура на черепа и интракраниални усложнения (37,40).

За определяне на ЧМТ като лека се посочва продължителност на ЗС от 5, 10, 15 – 20 или 30 min., което не определя тежестта и. Това налага приравняване към съществуващите международни класификации (25). Установено е, че при деца с ЧМТ се наблюдава 100% благоприятен изход когато ЗС е под 15 min.

При пациентите с леки ЧМТ може да се наблюдава антероградна ПТА за текущи събития, както и ретроградна амнезия за периода преди травматичния инцидент. Изходът от леките ЧМТ и възстановяването на работоспособността зависи в по-голяма степен от продължителността на ПТА, отколкото от оценката по ГКС по време на хоспитализацията на пациента ПТА с продължителност по-малка от 60 min и/или ретроградна амнезия с продължителност по-кратка от 30 min са съизмерими с лека ЧМТ, свързана с благоприятен изход (39).

В острия период на травмата се наблюдават бледост, гагене, изпотяване, атаксия. В близките часове и дни освен паметовите нарушения се установяват нарушена концентрация на вниманието, болки в шията, главоболие, замайване, разстройство на съня, раздразнителност, тревожност (1,6,7).

Факторите, свързани с повишен риск от мозъчно увреждане при ЧМТ са: неясна анамнеза, продължителна ПТА, ретроградна амнезия над 30 min, фрактура на черепа, силно главоболие, установен огнищен неврологичен дефицит, повръщане, епилептични гърчове, възраст на пациента под 2 и над 60 години, разстройства в коагулационната каскада, голяма сила на травмата, съпроводяща интоксикация с алкохол или медикаменти. Разпознаването на тези рискови фактори е важно с оглед преценка на риска от внезапни усложнения като екстрацеребрален хематом (13,23,38,45).

УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕКИ ЧМТ

Различните краниални, екстра- и интрацеребрални усложнения на леките ЧМТ могат да се разделят на две групи в зависимост от това дали изискват неврохирургична намеса (екстрацеребрален хематом, депресионна или импресионна фрактура на черепа) или не подлежат на оперативна интервенция (контузионни зони, мозъчен оток, дифузно травматично увреждане, малки хеморагии, травматичен субарахноиден кръвоизлив, пневмоцеле). Компютърната томография (КТ) е много чувствителен метод за откриване на интракраниални усложнения, особено на екстрацеребрален кръвоизлив, КТ наоколо може също да предскаже отсъствието на късна прогресия на болестта (16,22,40). Честотата на вътречерепните усложнения варира между 3 и 13% при пациенти с оценка от 15 точки по ГКС и между 25 и 37,5% при

пациенти с оценка от 12 точки по ГКС (36,37,38).

При леки ЧМТ е необходимо възможно най-рано да се идентифицират пациентите с риск от вътречерепни усложнения и особено тези, които подлежат на неврохирургична интервенция. Вероятната необходимост от такава интервенция след лека ЧМТ е от 0,2 до 3,1%. Може да се извърши краниотомия или краниектомия за евакуация или експлорация на хематом, за елевация на депресионна фрактура на черепа, за мониториране на интракраниално налягане и други. Екстрацеребралният кръвоизлив (екстрадурален хематом), който подлежи на неврохирургична намеса е потенциално най-лечимото усложнение след лека ЧМТ. Въпреки, че епидуралните хематоми са вероятно налице още от момента на удара и се визуализират на КТ като колекция от кръв, често се наблюдава светъл период от около 6 часа между травмата и момента, когато епидуралният хематом нараства и се проявява с клинични симптоми (35). Колкото по-нисък е резултатът по ГКС, толкова по-висок е рискът от интракраниален екстрацеребрален хематом (40). Установено е, че честотата на екстрацеребралните хематоми (екстрадурални или субдурални) е в рамките на 1 на 31700 при пациенти в пълно съзнание без анамнеза за неговото нарушаване и до 1 на 8 (12,7%) при пациенти с оценка 13 точки по ГКС. С помощта на мета-анализ на 10 проучвания, в които поне 50% от пациентите имат КТ изследване е показана средна честота на интракраниалните кръвоизливи след леки ЧМТ от 0,083 % (14).

Смъртността от леки ЧМТ след изключване на системни наранявания е много ниска. Почти винаги причината за летален изход е късната или погрешна диагноза на усложнението при пациенти с вътречерепен кръвоизлив, особено с екстрадурален хематом. При бързо развитие на неврологичен дефицит или когато пациентите са вече в кома смъртността рязко нараства с увеличаване на времето между развитието на дефицита и хирургичната намеса (34).

Нарастваща фрактура на черепа е с много ниска честота – 0,05 – 0,6%. Среца се по-често при деца под 6 години, при които е налице разкъсване на дурата под черепната фрактура и пулсациите на съдовете причиняват раздалечаване на ръбовете на фрактурата и проникване на лептоменингите или мозъчна тъкан във фрактурата. Нарастващите фрактури се отнасят към дългосрочните усложнения, които се наблюдават при забавяне на диагнозата и навременната намеса (2).

Пациентите с леки ЧМТ са със слабо повишен риск от развитие на **посттравматични епилептични пристъпи**, включително ранни, наблюдавани още през първата седмица пристъпи (4,33). Профилактичното противоепилептично лечение при тези болни не е оправдано. То не намалява смъртността, неврологичния дефицит или появата на късни епилептични пристъпи. Ако се появят повтарящи се припадъци, вероятно ще се наложи лечение, но трябва да се имат предвид и други причини – късен хематом, синдром на Вернике – Корсаков, алкохолна абстиненция или електролитни нарушения (32).

Фрактура на черепната основа, на слепоочната кост или отворена фрактура повишават риска от ликворея и образуването на фистули. Случаите с ликворея

след фрактура на черепната основа варират от 10 до 20%, а честотата на бактериалния менингит – от 2 до 50% (8). Ролята на антибиотичната профилактика е противоречива. Резултатите от два мета анализа върху профилактичната роля на антибиотичната терапия при отворени фрактури на черепа или на базата са противоречиви (43,44).

Всички пациенти с травми на главата трябва да се разпитат за употреба на антикоагуланти. При наличие на такива трябва да се провери INR и да се преразгледат показанията за провеждане на антикоагулантна терапия. Тези пациенти трябва да се оставят под наблюдението на невролог. Ако КТ покаже интракраниален хематом, INR трябва да се коригира незабавно. Корекцията се осъществява с прясно замразена плазма и витамин К. При спонтанни нарушения в коагулацията или допълнителни наранявания, съпроводени с кървене е необходима консултация с хематолог (31).

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Рентгенографията на черепа срещу КТ. Диагностичната стойност на рентгенографията на черепа е дискуссионна. Нови проучвания сравняващи рентгенографията на черепа с КТ са показали ниска чувствителност и специфичност на този метод за откриване на фрактури на черепа или интракраниална хеморагия. Мета анализи са потвърдили ниската стойност на рентгенографията на черепа при началната оценка на леките ЧМТ (14). На базата на проучвания, при които най-малко 50% от пациентите имат КТ на мозъка, установената чувствителност на рентгеновите данни за черепни фрактури и за диагноза служещи като основа за диагноза на интракраниални хеморагии е само 0,38, а специфичността е 0,95.

Компютърната томография е от решаващо значение за доказване на клинично значими и животозастрашаващи мозъчни увреждания след леки ЧМТ и за определяне на нуждата от неврохирургична намеса. Препоръчва се при пациенти с установена ЗС и / или ПТА и е задължителна при пациентите с определени клинични данни – с оценка по ГКС от 13 – 14 точки и при наличие на рискови фактори.

Мозъчната магнитнорезонансна томография не се използва рутинно при ЧМТ, въпреки, че в острия стадий (в рамките на 3 дни от травмата), МРТ е по-чувствителна от КТ при диагностициране на вътречерепна патология (20,26,30,44,50). С дифузионна МРТ се визуализират абнормни промени, които не се долавят с конвенционалната МРТ (26,49).

Връзката между интракраниална патология, диагностицирана с МРТ и изхода от заболяването не е напълно изяснена, поради което са нужни по-голям брой проучвания (44). При сравняването на ранни (в рамките на 21 дни от травмата) и късни (между 5 и 18 месеца след травмата) МРТ находки при пациенти с леки, средни и тежки ЧМТ е установена връзка само между късната МРТ находка и невропсихологичното развитие на заболяването (26,49).

МРТ може да е от значение при диагностицирането на структурни мозъчни увреди при пациенти без пато-

логия на КТ и особено при такива с продължителни оплаквания.

Позитронно емисионната томография (ПЕТ) и Тс-99m – хекса-метилпропиленаминеоксим и еднофотонната емисионна компютърна томография (ЕЕКТ) могат да разкрият мозъчна патология в острия и хроничния стадий след лека ЧМТ, когато КТ, МРТ и неврологичното изследване не показват отклонения (15,17,29). Нормалната находка от ЕЕКТ, в рамките на 1 до 4 седмици от началото на лека или среднотежка ЧМТ е показателна за благоприятен изход след 1 година и има негативна прогностична стойност от 97% (17). Специфичността на патологичната находка обаче е под въпрос. Подобна находка на снижен метаболизъм във фронталната и латералната темпорална кора и в базалните ганглии е наблюдавана при пациенти с депресия без травми на мозъка. Нови проучвания с провеждане на Тс 99m-ECD - ЕЕКТ в първите 12 часа след остра лека ЧМТ показват, че методът е особено полезен за приложение при болни с ПТА и ЗС, при които КТ не показва патологични промени (12). Понастоящем ПЕТ и ЕЕКТ не се препоръчват за рутинно изследване в началната фаза на леките ЧМТ.

Биохимични маркери за травматични мозъчни наранявания. Установено е, че при ЧМТ в кръвообращението се отделят специфични мозъчни протеини, особено S100B и неврон-специфична енолаза. Серумните нива на S100B са по-високи при пациенти с интракраниална патология и корелират с клиничното развитие и тежестта на първичните и вторични мозъчни увреждания (27,28). Отсъствието на S100B в серума при ЧМТ предсказва нормална находка при КТ, поради което S100B може да се използва за подбор на пациенти за КТ изследване при леки ЧМТ (28). В бъдеще тези изследвания могат да имат медико-правно значение с цел да се докаже, че острите симптоми и признаци и / или продължителната инвалидизация или невропсихологични отклонения след леки ЧМТ са наистина следствие от структурни увреждания на мозъка или от психологичен стрес като реакция на инцидента, на алкохолна интоксикация, предхождащи разстройства, системни травми или други причини (28).

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЛЕКИ ЧМТ

Всеки пациент с травма на главата трябва да се прецени с оглед на необходимостта от хирургична намеса (3). Правилното поведение включва изследване на въздухоносните пътища, дишането и кръвообращението, а също и на гръбначния мозък. Неврологичното изследване е задължително и включва оценка на степента на съзнание, на наличието на антероградна или ретроградна амнезия, дезориентация, когнитивни разстройства или на фокален неврологичен дефицит. Наложително е изследването на зеничните реакции, измерването на артериалното налягане и сърдечната честота. Активно трябва да се търсят симптоми на челния дял, малкомозъчни симптоми или сензорен дефицит (16,39).

Препоръчва се болниците да имат протокол за реусцитация и подбор на пациентите с леки ЧМТ. Пациенти от категория 2 (ГКС = 15 и наличие на рискови

фактори) и 3 (ГКС = 13-14 с/без рискови фактори)(фиг.1) е желателно да се приемат в центрове по невротравматология (42). Всички деца с леки ЧМТ трябва да се презледат от педиатър или детски невролог(2). КТ се препоръчва при пациенти от категория 1 (ГКС = 15 и отсъствие на рискови фактори) и е задължителна при всички от категория 2 и 3. При нормална КТ находка, възрастните пациенти от категория 1 могат да се изпишат. На пациента и семейството му трябва да се дадат писмени и усни инструкции. Повторна КТ влиза в съображение ако предишните КТ находки са абнормни или ако са налице рискови фактори (16,41,42).

КЛИНИЧНО НАБЛЮДЕНИЕ

За пациенти от категория 2 и 3 е препоръчително да останат в болница за наблюдение, въпреки че необходимостта от това е под въпрос при някои пациенти от категория 2, например при тези над 60 години, които не получават антикоагулантна терапия. Препоръчва се период на наблюдение от 12 или 24 часа и повече (16,23,41). Основната цел на клиничното наблюдение е да се диагностицира на ранен етап развитието на екстрадурален или субдурален хематом, или на дифузен мозъчен оток. Следваща цел е да се определи продължителността на посттравматичната амнезия. Екстрадуралния хематом се развива обикновено за 6 часа. Следователно непрекъснатото неврологично наблюдение е задължително за да може своевременно да се диагностицират клиничните усложнения и възникналият дефицит.

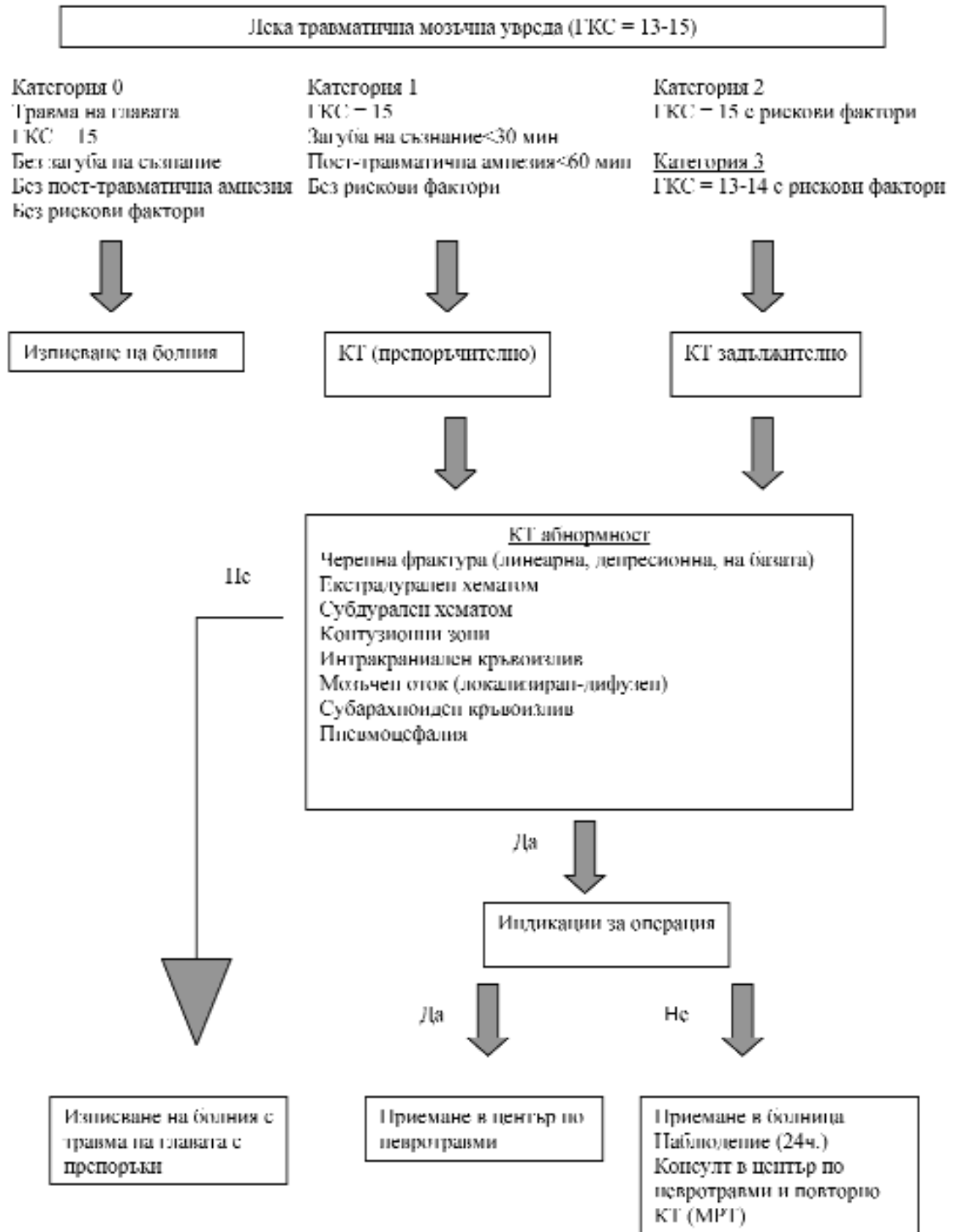
Честотата на неврологични прегледи се определя от клиничното състояние на болния и от наличието на патологична КТ находка. Болният трябва да се преглежда на всеки 15 до 30 минути, а ако няма усложнения - на всеки един-два часа. Ако се появят усложнения, с КТ трябва да се преценят евентуални причини с интракраниален характер.

Необходимостта и продължителността на постелния режим след лека ЧМТ трябва да се преценява индивидуално. Не могат да се дават препоръки. Постепенното раздвижване, включително връщането на работа е вероятно най-добрият подход (1,16).

РЕЖИМ СЛЕД ИЗПИСВАНЕТО

Препоръчва се всички пациенти с леки ЧМТ от категория 3, които са били хоспитализирани, да се прегледат поне веднъж в амбулаторни условия една до две седмици след изписването. В голямо рандомизирано контролирано проучване е показано, че пациентите с ПТА по-кратка от 7 дни, получили специализирана помощ, имат значително по-малко проблеми в социалната адаптация и по-малко посттравматични симптоми 6 месеца след травмата в сравнение с тези, които не са получили помощ (46).

Повечето пациенти се връщат на работа, въпреки че имат оплаквания. Типични посттравматични оплаквания са: главоболие, замаяване, умора, раздразнителност, безпокойство, безсъние, фотофобия, фонофобия, смущения в паметта и концентрацията (6). Посттравматичните оплаквания обикновено се наблюдават през първи-



Фигура 1. Схема на поведение при леку ЧМТ (по P. Vos et al.; 2002).

те 6 до 12 седмици след травмата и постепенно изчезват до 6 месеца. При 7-8 % от пациентите оплакванията хронифицират. Посещенията на такива пациенти се определят от наличието и персистирането на тези оплаквания.

Неврофизиологичните изследвания при пациенти с персистиращи след 6-я месец оплаквания помагат да се определи дали те са в действителност органични или са резултат от преморбиден характер на личността, безпокойство, психологически стрес като реакция на дадено събитие, други предхождащи нарушения или причини от друг характер (1).

В заключение, проучванията върху диагнозата и терапевтичното поведение при леки ЧМТ поставят редица нерешени въпроси като значението на клиничните рискови фактори за прогнозиране на ранни и късни последици след ЧМТ, необходимостта от неврохирургична намеса, характеристиката на късните (6 месеца до 1 година) клинични прояви, оценявани с неврофизиологични и / или неврологични скали и скали за оценка на качеството на живот (45).

Компютърната томография е предпочитаният изобразяващ метод при леките ЧМТ, въпреки че МРТ е по-чувствителен метод (13,44). Тъй като МРТ става все по-достъпна и широко използвана, тя може да има по-голямо значение при оценката на по-трудно доловима интракраниална патология при пациенти с леки ЧМТ. И накрая интерес може да представлява по-нататъшна оценка на ползата от изследване на биохимичните маркери като индикатори за мозъчно увреждане след леки ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexander MP. Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology*. 1995, 45, 1253-1260.
- American Academy of Pediatrics. The management of minor closed head injury in children. Committee on Quality Improvement, American Academy of Pediatrics. Commission on Clinical Policies and Research, American Academy of Family Physicians. *Pediatrics*. 1999, 104, 1407-1415.
- American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced trauma life support for doctors. 6th edition, 1997, 1-444.
- Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. 1998, 338, 20-24.
- Bayston R, de Louvois J, Brown EM, et al. Use of antibiotics in penetrating cranio-cerebral injuries. "Infection in neurosurgery" Working Party of British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Lancet*. 2000, 355, 1843-1817.
- Binder L. A review of mild head trauma. Part II: clinical implications. *J Clin Exp Neurophysiol*. 1997, 19, 432-457.
- Blostein P, Jones SJ. Identification and evaluation of patients with mild traumatic brain injury & results of a national survey of level I trauma centers. *J Trauma*. 2003, 55, 450-453.
- Brodie HA. Prophylactic antibiotics for posttraumatic cerebrospinal fluid fistulae. A meta-analysis. *Arch Otolaryngol head neck Surg*. 1997, 123, 749-752.
- Frowen RA, Firsching R. Classification of head injury. In: *Handbook of clinical neurology*, eds. R. Brackman, Elsevier Science Publishers, 1990, 101-122.
- Gennarelli TA. Head injury in man and experimental animals: clinical aspects. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1983, 32, 1-13.
- Gerstenbrand F, Stepan CH. Mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 2001, 15, 95-97.
- Gowda NK, Agrawal D, Bal C, Chandrashekar N, Tripani M, Bhandopadhyaya GP, Malhotra A, Mahapatra AK. Technetium Tc-99m ethyl cysteinate dimer brain single-photon emission CT in mild traumatic brain injury & a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006, 27, 447-451.
- Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, et al. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000, 343, 100-105.
- Hofman PA, Nelemans P, Kemerink GL, Wilmink JT. Value of radiological diagnosis of skull fracture in the management of mild head injury: meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000, 68, 416-422.
- Ichise M, Chung DG, Wang p, et al. Technetium-99m-HMPAO SPECT, CT and MRI in the evaluation of patients with chronic traumatic brain injury: a correlation with neuropsychological performance. *J Nucl Med*. 1994, 35, 217-226.
- Ingebrigsten T, Romner B, Kock-Jensen C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries. The Scandinavian Neurotrauma Committee. *J Trauma*. 2000, 48, 760-766.
- Jacobs A, Put E, Ingels M, Bossyut a. Prospective evaluation of technetium-99m-HMPAO SPECT in mild and moderate traumatic brain injury. *J Nucl Med*. 1994, 35, 942-947.
- Klauber MR, Marshall LF, Luerssen TG, et al. Determinants of head injury mortality: importance of the low risk patient. *Neurosurgery* 1989, 24, 31-36.
- Krauss JF., McArthur DL, Silverman TA, Jayaraman M. Epidemiology of brain injury. In: *Neurotrauma*, eds. McGraw-Hill, New York, 1996, 13-30.
- Levin HS, Williams DH, Eisenberg HM, High WM Jr, Guinto FC Jr. Serial MRI and neurobehavioural findings after mild to moderate closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992, 55, 255-262.
- Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, et al. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997, 139, 286-294.
- Marion DW. Complications of head injury and their therapy. *Neurosurg Clin N Am*. 1991, 2, 411-424.
- Masters S., McClean PM, Arcarese JS, et al. Skull x-ray examinations after head trauma. Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study. *N Engl J Med*. 1987, 316, 84-91.
- Meerhoff SR, de Kruijck JR, Rutten J, Leffers P, Twijnstra A. De incidentie van traumatisch schedel- of hersen-letsel in het adherentie gebied van het academisch ziekenhuis Maastricht in 1997. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000, 144, 1915-1918.
- Mild Traumatic Brain Injury Committee. Definition of mild traumatic injury. *J Head Trauma Rehabil* 1993, 8, 86-87.
- van der Naalt J, Hew JM., van Zomeren AH, Sluiter WJ, Minderhoud JM. Computed tomography and magnetic resonance imaging in mild to moderate head injury: early and late imaging related to outcome. *Ann Neurol*. 1999, 46, 70-78.
- Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery*. 1999, 45, 477-483.
- Romner B, Ingebrigsten T, Kongstad P, Borgesen SE. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings. *J Neurotrauma*. 2000, 17, 641-647.
- Ruff RM, Crouch JA, Troster AI, et al. Selected cases of poor outcome following a minor brain trauma: comparing neuropsychological and positron emission tomography assessment. *Brain Inj*. 1994, 8, 297-308.
- Rugg-Gunn FG, Symms MR, Barker GL, Greenwood R, Duncan JS. Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001, 70, 530-533.
- Saab M, Gray A, Hodkinson D, Irfan M. Warfarin and the apparent minor head injury. *J Accid Emerg Med*. 1996, 13, 208-209.
- Schierhout G, Roberts I. The cochrane brain and spinal cord injury group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997, 63, 1-3.
- Schierhout G, Roberts I. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 64, 108-112.
- Servadei F. Prognostic factors in severely head injured adult patients with epidural haematoma's. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997, 139, 237-278.
- Smith HK, Miller JD. The danger of an ultra-early computed tomographic scan in patients with an evolving acute epidural hematoma. *Neurosurgery*. 1991, 29, 258-260.
- Stein SC, Ross SE. Mild head injury: a plea for routine early CT scanning. *J Trauma*. 1992, 33, 11-13.
- Stein SC, Spettell C. The Head Injury Severity Scale (HISS): a practical classification of closed-head injury. *Brain Inj*. 1995, 9, 437-444.
- Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lacet*. 2001, 357, 1391-1396.
- Tate RL, Pfaff A, Jurjevic L. Resolution of disorientation and amnesia during post-traumatic amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000, 68, 178-185.
- Teasdale GM, Murray G, Anderson E, et al. Risks of acute traumatic intracranial haematoma in children and adults: implications for managing head injuries. *Br Med J*. 1990, 300, 363-367.
- Twijnstra A, Brouwer OF, Keyser A. Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van patienten met licht schedel-hersenletsel. Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. 2001, 1-26
- Valadka AB, Narayan RK. Emergency room management of the head-injured patient. *Neurotrauma*, McGraw-Hill, New York, pp 119-135.
- Villalobos T, Arango C., Kubilis P, Rathore M. Antibiotic prophylaxis after basilar skull fractures & a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 1998, 27, 364-369.
- Voller B, Auff E, Schinder P, Aichner F. To do or not to do? Magnetic resonance imaging in mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2001, 15, 107-115.
- Vos PE, Battistin L, Birbamer G, Gerstenbrand F, Potapov A, Prevec T,

- Stepan ChA, Traubner P, Twijnstra A, Vecsei L, von Wild K. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of EFNS task force. *European Journal of Neurology*. 2002, 9, 207-219.
46. Wade DT, King NS, Wenden FJ, Crawford S, Caldwell FE. Routine follow up after head injury: a second randomized controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998, 65, 177-183.
47. Wieshmann UC, Symms MR, Clark CA, et al. Blunt-head trauma associated with widespread water-diffusion changes. *Lancet*. 1999, 353, 1242-1243.
48. Williams DH, Levin HS, Eisenberg HM. Mild head injury classification. *Neurosurgery*. 1990, 27,422-428.
49. Wilson JT, Wiedmann KD, Hadley DM, et al. Early and late magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988, 51, 391-396.
50. Yokota H, Kurokava A, Otsuka T, Kobayashi S, Nakazawa S. Significance of magnetic resonance imaging in acute head injury. *J Trauma*. 1991, 31, 351-357.

Адрес за кореспонденция:

ЦБАЛ по неврология и психиатрия "Св. Наум" 4 км

ул. "А. Русев" 1, София 1113

тел. 02/ 970 22 09

e-mail: ivelcheva@yahoo.com