

Българска Неврология

Bulgarian Neurology

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



ТОМ 6 / БРОЙ 4
ДЕКЕМВРИ, 2006

VOLUME 6 / NUMBER 4
DECEMBER, 2006

СЪДЪРЖАНИЕ ОБЗОРИ

ЮВЕНИЛНА МИОКЛОНИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ –
СЪВРЕМЕННИ ПОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКАТА
И ЛЕЧЕНИЕТО
М. Рашева 159

РАЗСТРОЙСТВА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО
ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
Ф. Алексиев, М. Миланова 165

МОЗЪЧНИ ХИПЕРПЕРФУЗИОННИ СИНДРОМИ
И. Велчева, С. Мантарова 169

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ЕФЕКТ НА КАРБАМАЗЕПИН И ВАЛПРОАТ ВЪРХУ
ПАМЕТ И ВНИМАНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ
Р. Велizarова, Л. Трайков 173

КОГНИТИВЕН ЕФЕКТ НА ЛАМОТРИЖИН ПРИ
ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ
Р. Велizarова, Л. Трайков, М. Райчева 176

L250V МУТАЦИЯ ВОДЕЩА ДО ФАМИЛНА БОЛЕСТ
НА АЛЦХАЙМЕР С РАННО НАЧАЛО: КЛИНИЧНА
И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
И НЕВРОПАТОЛОГИЧНА ВЕРИФИКАЦИЯ
*Л. Трайков, Ш. Мехрабиан, А. Йорданова, О. Кълев,
М. Райчева, Р. Радемакерс, М. Крутс, И. Кременски,
К. Ван Броекховен* 179

СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ
ЗА МУЛТИМОДАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ
С ПАРЕНХИМНИ МОЗЪЧНИ МЕТАСТАЗИ
Т. Ефтимов, А. Петков, Кр. Генев 184

ИЗМЕРВАНЕ НА ЧЕСТОТНИТЕ ПАРАМЕТРИ НА
ВАРИАБИЛНОСТА НА СЪРДЕЧНИЯ РИТЪМ /HRV/
ПРИ 2 ТИП ДИАБЕТИЦИ В УСЛОВИЯТА
НА ОРТОТЕСТ
И. Домусчиев 190

CONTENTS REVIEWS

JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY – CURRENT
KNOWLEDGE OF DIAGNOSTICS
AND TREATMENT
M. Rascheva 159

SLEEP DISORDERS
IN MULTIPLE SCLEROSIS
F. Alexiev, M. Milanova 165

CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROMES
I. Velcheva, S. Mantarova 169

ORIGINAL PAPERS

EFFECTS OF CARBAMAZEPINE AND VALPROATE
ON MEMORY AND ATTENTION IN PATIENTS
WITH FOCAL EPILEPSY
R. Velizarova, L. Traykov 173

COGNITIVE EFFECT OF LAMOTRIGINE IN PATIENTS
WITH LOCALIZATION-RELATED EPILEPSY
R. Velizarova, L. Traykov, M. Raycheva 176

PSEN1 (I250V) MUTATION LEADING TO FAMILIAL
EARLY ONSET ALZHEIMER'S DISEASE: CLINICAL
AND NEUROPSYCHOLOGICAL PICTURE
AND NEUROPATHOLOGICAL CONFIRMATION
*L. Traykov, S. Mehrabian, A. Jordanova, O. Kalev,
M. Raycheva, R. Rademakers, M. Cruts, I. Kremensky,
C. Van Broeckhoven* 179

INTRAAXIAL PARENCHYMAL BRAIN METASTASES –
PROGNOSTIC FACTORS AND CURRENT
POSSIBILITIES FOR TREATMENT
T. Eftimov, A. Petkov, K. Genov 184

MEASURE OF THE FREQUENCY PARAMETERS
OF HEART RATE VARIABILITY /HRV/ OF TYPE 2
DIABETICS UNDER THE CONDITIONS
OF ORTHOTEST
I. Domuschiev 190

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, както в текста се отбележи мястото им. Таблиците да имат кратко заглавие.

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

Книгописът да се отпечата на отделен лист. Авторите да се 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 книгата, страница / от-до/. Пример : Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

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

Публикации от сборник : Автор /и/. Заглавие: - В: Заглавие на сборника. Издател /и/. Местопубликуване, година на издаване, страница / от-до/. 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**

ЮВЕНИЛНА МИОКЛОНИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ –
СЪВРЕМЕННИ ПОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКАТА
И ЛЕЧЕНИЕТО
М. Рашиева 159

РАЗСТРОЙСТВА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО
ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
Ф. Алексиев, М. Миланова 165

МОЗЪЧНИ ХИПЕРПЕРФУЗИОННИ СИНДРОМИ
И. Велчева, С. Мантарова 169

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ЕФЕКТ НА КАРБАМАЗЕПИН И ВАЛПРОАТ ВЪРХУ
ПАМЕТ И ВНИМАНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА
ЕПИЛЕПСИЯ
Р. Велizarова, А. Трайков 173

КОГНИТИВЕН ЕФЕКТ НА ЛАМОТРИЖИН ПРИ
ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ
Р. Велizarова, А. Трайков, М. Райчева 176

L250V МУТАЦИЯ ВОЛЕЩА ДО ФАМИЛНА БОЛЕСТ
НА АЛЦХАЙМЕР С РАННО НАЧАЛО: КЛИНИЧНА
И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
И НЕВРОПАТОЛОГИЧНА ВЕРИФИКАЦИЯ
*А. Трайков, Ш. Мехрабиан, А. Йорданова, О. Кълев,
М. Райчева, Р. Радемакерс, М. Крутс, И. Кременски,
К. Ван Броекховен* 179

СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА МУЛТИМОДАЛНО
ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ПАРЕНХИМНИ МОЗЪЧНИ
МЕТАСТАЗИ
Т. Ефтимова, А. Петков, Кр. Генев 184

ИЗМЕРВАНЕ НА ЧЕСТОТНИТЕ ПАРАМЕТРИ НА
ВАРИАБИЛНОСТТА НА СЪРДЕЧНИЯ РИТЪМ /HRV/
ПРИ 2 ТИП ДИАБЕТИЦИ В УСЛОВИЯТА
НА ОРТОТЕСТ
И. Домусчиев 190

ПОСТМАРКЕТИНГОВО ПРОУЧВАНЕ НА
ЕФЕКТИВНОСТТА И ПОНОСИМОСТТА НА
ДИФЕНХИДРАМИН ХИДРОХЛОРИД (CALMABEN®)
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИНСОМНИЯ
М. Миланова, М. Радева, Б. Паносх, П. Стаменова ... 193

ИНФОРМАЦИИ И РЕЦЕНЗИИ

ЕДИН ЗАСЛУЖЕН ЮБИЛЕЙ – 80 ГОДИШНИНАТА
НА ПРОФ. НИКОЛА ИВАНОВ КИЛИМОВ 199

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГАТА
НА ПРОФ. Д-Р НИКОЛАЙ УЗУНОВ,
ДМН „ПРИНЦИПИ И ЗАКОНИ В ОБЩАТА
ПСИХОЛОГИЯ, СОФИЯ „СИЕЛА“ 2005 201

УЧРЕДЕНА Е БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО
НЕВРОПРОТЕКЦИЯ И НЕВРОРЕГЕНЕРАЦИЯ
КУРС ЗА ОБУЧЕНИЕ ПО НЕВРОЛОГИЯ
18-20 ОКТОМВРИ 2007 СОФИЯ 203

**CONTENTS
REVIEWS**

JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY – CURRENT
KNOWLEDGE OF DIAGNOSTICS
AND TREATMENT
M. Rascheva 159

SLEEP DISORDERS
IN MULTIPLE SCLEROSIS
F. Alexiev, M. Milanova 165

CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROMES
I. Velcheva, S. Mantarova 169

ORIGINAL PAPERS

EFFECTS OF CARBAMAZEPINE AND VALPROATE
ON MEMORY AND ATTENTION IN PATIENTS
WITH FOCAL EPILEPSY
R. Velizarova, L. Traykov 173

COGNITIVE EFFECT OF LAMOTRIGINE IN PATIENTS
WITH LOCALIZATION-RELATED EPILEPSY
R. Velizarova, L. Traykov, M. Raycheva 176

PSEN1 (L250V) MUTATION LEADING TO FAMILIAL
EARLY ONSET ALZHEIMER'S DISEASE: CLINICAL
AND NEUROPSYCHOLOGICAL PICTURE
AND NEUROPATHOLOGICAL CONFIRMATION
*L. Traykov, S. Mehrabian, A. Jordanova, O. Kalev,
M. Raycheva, R. Rademakers, M. Cruts, I. Kremensky,
C. Van Broeckhoven* 179

INTRAAxIAL PARENCHYMAL BRAIN METASTASES –
PROGNOSTIC FACTORS AND CURRENT POSSIBILITIES
FOR TREATMENT
T. Eftimov, A. Petkov, K. Genov 184

MEASURE OF THE FREQUENCY PARAMETERS
OF HEART RATE VARIABILITY /HRV/ OF TYPE 2
DIABETICS UNDER THE CONDITIONS
OF ORTHOTEST
I. Domuschiev 190

POST-MARKETING STUDY OF EFFICACY
AND SAFETY OF DIPHENHYDRAMINE
HYDROCHLORIDE (CALMABEN®)
IN INSOMNIA PATIENTS
M. Milanova, M. Radeva, B. Panosch, P. Stamenova ... 193

INFORMATION AND ASSESSMENT

80 th ANNIVERSARY
OF PROF NIKOLA IVANOV KILIMOV 199

N. UZUNOV,
PRINCIPLES AND RULES
IN GENERAL PSYCHOLOGY
SOFIA, SIELA 2005 201

BULGARIAN ASSOCIATION ON
NEUROPROTECTION AND NEUROREGENERATION
WAS FOUNDED TEACHING
COURSE 18-20 OCTOBER 2007 SOFIA 203

Обзор ЮВЕНИЛНА МИОКЛОНИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ – СЪВРЕМЕННИ ПОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО

М. Рашева

Неврологична клиника – МБАЛ “Царица Йоанна”
Катедра по неврология – МУ, София

SUMMARY

JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY – CURRENT KNOWLEDGE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

M. Rascheva

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is one of the most common primary generalized epilepsy syndromes. Clinical manifestations, ictal and interictal EEG are typical, but JME is frequently misdiagnosed. As a result the wrong treatment is prescribed, aggravation of epileptic seizures is observed and the case is evaluated as pharmaco-resistant epilepsy. Electrophysiological examinations improve diagnosis process and elucidation of JME pathophysiology. JME is successfully treated in 90% of the cases. Lifelong treatment is usually considered necessary. *Valproate* is a treatment of first choice. The lack of control of epileptic seizures in 20% is a reason for adjunctive therapy. Randomized double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study (class I) comparing effectiveness of *levetiracetam* as add-on therapy with placebo in patients with JME, demonstrates excellent therapeutic response of myoclonic seizures without aggravation of absences and generalized tonic-clonic seizures with a good tolerability and safety. Additional controlled, randomized, head-to-head studies with comparison between old and new antiepileptic drugs are required to obtain evidence-based results for the most successful AED monotherapy in JME.

KEY WORDS: juvenile myoclonic epilepsy, diagnosis, EEG, treatment, levetiracetam.

РЕЗЮМЕ

Ювенилната миоклонична епилепсия (JME) е един от най-честите синдроми на идиопатичната генерализирана епилепсия. Клиничната характеристика и EEG находка са характерни, но въпреки това диагнозата е затруднена и закъснява и диагностичните грешки са честни. Резултатът е неправилно лечение и агравация на епилептичните прояви с дефиниране на епилепсията като медикаментозно резистентна. Съвременните електрофизиологични методи улесняват диагностичния процес и изясняване на механизмите на синдрома. JME се разглежда като доброкачествен синдром, тъй като се лекува успешно в 90% от случаите. Лечението е продължително, понякога по време на целия живот. *Valproate* е медикамент на първи избор. При липса на ефект се включва допълваща терапия е *levetiracetam*. Проучване от I клас (рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано, с паралелни групи, мултицентрово, сравняващо ефективността на допълващата терапия с LEV при пациенти с JME с *placebo*) показва отлично повлияване на миоклоничните пристъпи без влошаване на абсансите и генерализираните тонично-клонични пристъпи, с добра поносимост и безопасност. Необходими са нови контролирани, рандомизирани, мултицентрови проучвания, сравняващи ефективността на достъпните, класически и нови

антиепилептични медикаменти, за базирани на доказателства изводи за най-успешна монотерапия в бъдеще при пациентите с този синдром.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ювенилна миоклонична епилепсия, диагноза, EEG, лечение, леветирацетам.

Терминът миоклонус е въведен през 1899 г. от *Rabot*, а през 1903 г. *Lundborg* разграничава миоклоните при ювенилната миоклонична епилепсия (нароча я инторментна миоклонична), от тези при миоклоничните прогресивни епилепсии (52). Миоклоните са нерегулярни или ритмични, бързи и кратки мускулни контракции, едностранни или двустранни, на изолирани мускули или масивни, с движения на главата, крайниците, тялото (10, 28, 35). Генерират се в централната нервна система (28). В последните години терминът се прилага и за миоклонии с перифернонервен произход (33). Според етиологията си миоклоните се разделят на физиологични (например доброкачествения миоклонус на съня), есенциални (наследствени или спорадични състояния, при които миоклоните са водещ синдром), епилептични (с основно значение на епилептичните пристъпи и главен представител в тази група на ювенилната миоклонична епилепсия), симптоматични (с 2 основни групи – прогресивни миоклонични епилепсии и миоклонии без изразена гърчова симптоматика) и периферно-нервни (например лицеви хемиспазми). На таблица 1 – I и II са представени епилептичните и симптоматични миоклонии (10, 13, 28). Неврофизиологичната класификация разделя миоклоните на епилептични, които са с EEG характерна находка, и с краткотрайна ЕМГ контракция (пог 50 msec) и на неепилептични (без EEG корелат и с ЕМГ контракция, над 50 msec). Според източника си на генерация те са:

1. корови рефлексорни (при локализационно свързана епилепсия, спонтанни или провокирани от сомато-сензорен стимул),

2. ретикуларни рефлексорни (от свръхвъзбуда на ретикуларните структури в каудалния мозъчен ствол, но при липса на корова свръхвъзбудимост),

3. първично генерализирани епилептични миоклонии (дифузно от мозъчната кора с низходящи проекции през мозъчния ствол към двете телесни половини с характерни разряди в EEG, които предшестват миоклоните) и

4. неепилептични миоклонии като дистония, бализъм, миоклонии и периодични движения на съня, сегментален спинален миоклонус (57).

За определяне на произхода на миоклоните (мозъчна кора, *thalamus*, гръбначен мозък, периферни нерви) се прилага компютърна техника на усредняване на епохите в EEG, предшестващи миоклоните с тригериране на записа от мускулната контракция (9) както и видеополиграфски анализи (34).

Ювенилната миоклонична епилепсия (JME) е синдром на идиопатичната генерализирана епилепсия (IGE) - фиг.

Таблица 1. Етиологична класификация на епилептичните и симптомни миоклонии

Етиология на миоклоните	Видове
I. Епилептични:	
1. Идиопатични генерализирани епилепсии	- Доброкачествена инфантилна миоклонична епилепсия - Миоклонично-астатична епилепсия или синдром на <i>Doose</i> - Ювенилна миоклонична епилепсия - Миоклоничен абсанс - Фотосензитивен миоклонус
2. Епилептични енцефалопатии	- Тежки епилепсии с ЕЕГ патерн "suppression burst" при новородените – <i>Ohtahara</i> и <i>Aicardi-Ohtahara</i> синдроми - <i>Dravet</i> синдром - Инфантилни спазми и <i>West</i> синдром - <i>Lennox-Gastaut syndrome</i> - Синдром на непрекъснати острие-бавна разряди по време на бавновълновия сън (негативен миоклонус) - Миоклоничен статус при непрогресивни енцефалопатии
3. Тежки неокортикални епилептични синдроми в ранно детство	- <i>Epilepsia partialis continua</i> - <i>Кожевников-Rasmussen</i> синдром - Инфантилни мигриращи фокални припадъци
II. Симптоматичен миоклонус	
1. Прогресивни миоклонични епилепсии	- Болест на <i>Unverricht-Lundborg</i> - Болест на <i>Lafora</i> - Късна инфантилна цероидлипофусциноза (<i>Jansky-Bielchowsky</i>) - MERRF (миоклонична епилепсия с <i>ragged-red fibers</i>) - Болест на <i>Gaucher</i> - Денто-рубро-палидо-луизиева атрофия - Ювенилна болест на <i>Huntington</i> - Сиалидоза - Сфинголипоза
2. Миоклонии при други заболявания (Симптоматични без изразени гърчови прояви)	- Дегенерация на кортикобазалните ганглии - Субакутен склерозиращ паненцефалит - Мултисистемна атрофия - Болест на <i>Parkinson</i> - Болест на <i>Huntington</i> - Болест на <i>Wilson</i> - Болест на <i>Alzheimer</i> - Болест на <i>Creutzfeldt-Jacob</i> - Токсично-метаболитни - При уремия или хронична хемодиализа - При чернодробна недостатъчност - Медикаментозно индуцирани - Постхипоксични - Посттравматични - От вирусни инфекции

1. Както при всички *IGE*, така и при *JME* припадъците са първично генерализирани, с билатерални, синхронни и симетрични разряди в ЕЕГ при съхранена основна активност. Пациентите са в нормално състояние между припадъците, без неврологични симптоми и без промени в невроизобразяващите изследвания. Не се открива група етиология освен генетична предизпозиция (10). Една от

основните разлики в отделните синдроми на *IGE* е възрастта, в която възникват началните прояви. Според определението на Комисията по класификация към *ILAE*, 1989 "*JME* възниква около пубертета, характеризира се с припадъци с двустранни, единични или повтарящи се аритмични и нерегулярни миоклонични гърчове, главно в ръцете. Някои от гърчовете могат да причинят внезапно падане на пациента. Съзнанието е запазено. Често има и генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП) и по-рядко и абсанси. Пристъпите се появяват наскоро след събуждане и могат да бъдат провокирани от липса на сън. Интерикталната и иктална ЕЕГ се състои от бързи, генерализирани, често нерегулярни острие-бавна или множество острие-бавна вълна комплекси. Често пациентите са фотосензитивни. Отговорът на лечението е добър". Въпреки ясните диагностични критерии, диагностиката на *JME* създава трудности и закъснява средно с 5 до 8 години (19, 29, 39, 52, 55). Причините са както в пациентите, които не съобщават спонтанно за миоклонии, като смятат че са без значение или са признак за нервност, така и в лекарите, които не познават достатъчно добре синдрома и не разпознават насочено за миоклонии (12, 18, 39, 52). Най-честа причина за диагностични грешки е неправилната интерпретация на ЕЕГ – при нормален запис диагнозата се отхвърля необосновано, а при наличие на прояви на асиметрия или фокална абнормност се разпознава парциална епилепсия (52, 55). Поради това включването на лечение също закъснява или се провежда с неподходящи антиепилептични медикаменти, епилептичните пристъпи зачестяват и епилепсията се оценява като рефрактерна (3, 6, 39). Важно е да се подчертае, че 90% от пациентите с *JME* постигат отличен ефект при лечение с широкоспектърен антиконвулсант (3, 12, 32), поради което този синдром се определя като доброкачествен (37).



Фиг.1 Мястото на ювенилната миоклонична епилепсия всред идиопатичните генерализирани епилепсии.

JME е една от най-честите *IGE* (37, 52). Достига 8-11% от случаите с епилепсия (12, 36, 41, 44, 52) и 26,7% от тези с *IGE* (52). Възниква във възрастта между 8 и 26 години, с възрастов пик на 14-15 г. (12, 16, 37). Двата пола са засегнати с еднаква честота (36), макар че в наблюдението на някои автори преобладават случаите от женски пол (52), а в други (12) – от мъжки пол. Неврологичният и невропсихологичният статус са нормални (37). Интелектът е съхранен. Съществува фамилна анамнеза за епилептични припадъци в около 1/2 от случаите (12). Точният тип унаследяване все още не е изяснен (54), предполага се автосомно доминантно с вероятно непълна пенетрантност. Типична е генетичната хетерогенност. (37). Молекулярни проучвания установяват ло-

кус за *JME* в следните хромозоми: бp11-12(*EJM1*) или 15q14(*EJM2*) с идентификация на гени *Sborf33* и *BRD2(RING3)* в *EJM1* района (38, 49, 50). Тези гени се откриват при малък брой случаи с *JME*, което предполага мултифакторно или комплексно унаследяване при повече от случаите (54). Механизми, като тези включващи микродизинезия или нарушена невронална инхибиция, могат да са свързани с различни генетични нарушения при различни пациенти (53). Изследвания с магнитно-резонансна спектроскопия доказват редукция на *N*-ацетил-аспартата в префронталния мозъчен дял (24), в който невропатологично се откриват микроструктурни промени (51).

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Характеристиката на *JME* е прецизирана от *Janz* и *Christian* още през 1957 г. (21), но въпреки това и днес точната диагноза закъснява и се поставя едва след консултация или приемане в специализиран епилептичен център (16, 52). Типични и задължителни за *JME* са миоклоничните пристъпи, спонтанни, кратки, неволеви, внезапни, синхронни, големи и симетрични с различна амплитуда, изолирани или групирани в кратки аритмични залпове (12, 22, 36, 52). Възникват в сутрешните часове непосредствено след събуждане, но и при внезапно грубо събуждане от кратък следобеден сън, по-манифестни са в ръцете, главно в екстензорните мускули. Често е изпускането на предмет, което се интерпретира от пациента и неговите близки като недовъзможност (12). Появяват се миоклонии и в абдоминалните, параспиналните мускули и мускулите на краката. Понякога настъпва внезапно свиване на коленете и падане, но само при определени ситуации, като например качване или слизане по стълби (20). Част от пациентите съобщават за едностранни миоклонии, но видео-ЕЕГ регистрацията доказва, че и в тези случаи се обхващат двете телесни половини (34). Могат да са невидими за околните и да се усещат като вътрешна вибрация (16). Съзнанието по принцип е запазено (12, 21, 35, 52).

Както беше посочено и в определението на *JME* от Комисията към *ILAE*, при този синдром се счатават трите основни типа епилептични припадъци на IGE – миоклонични, генерализирани тонично-клонични (ГТКП) и абсанси. ГТКП се прибавят няколко месеца до 3 г. след появата на миоклоничните при 80%-95% от пациентите (22, 36, 52), със средна възраст на възникване 15,5 г. (12). Абсансите обикновено предшества миоклоничните пристъпи с 2 – 3 години, срещат се при 1/3 от пациентите (36) и средната възраст на поява е 11,5 г. (12). ГТКП са в сутрешните часове, около 30 мин след събуждане, възникват след серия от миоклонични гърчове нарастващи крещендо, като обикновено са клонично-тонично-клонични (12, 52). Пациентът в началото е в съзнание, което позволява да предвиди генерализирания гърч и избегне опасността от падане и нараняване (12). Абсансите се различават по семиология от типичните за детската абсансна епилепсия (35) – по-леки са, по-кратки, нарушението на съзнанието е повърхностно, обикновено не се осъзнават от пациента и не се забелязват от близките и само ЕЕГ регистрацията открива наличието им. Тежестта и честотата им намаляват с възрастта (36, 52). При 58,2% от пациентите с *JME* се счатават миоклонични припадъци с редки ГТКП, при близо 1/3 са налице и трите типа – миоклонични, ГТКП и абсанси, много рядко (в 2,4%) – миоклонични и абсанси. Предполага се, че известен процент от случаите имат

само миоклонични пристъпи, но не се консултират с лекар и точният им брой не може да бъде установен (52). Пациентът търси лекарска консултация едва при появата на ГТКП (12).

Друга характеристика на *JME* е провокирането на епилептичните пристъпи от сънна депривация, умора, злоупотреба с алкохол, психологичен стрес, възбуда, повишена активност, четене на глас, смятане, извършване или само програмиране на сложно движение с ръце (12, 21, 36, 52). Въпреки голямата честота на фотопароксизмален отговор в ЕЕГ (в над 1/3 от пациентите), се съобщава, че интермитентната фотостимулация (телевизия, видео-игри, светлинни ефекти в дискотека) сравнително рядко (в 5% до 10%) провокира клинични епилептични прояви (36, 52). Напоследък обаче има данни, че при 32% от децата с *JME* телевизията и компютърните игри предизвикват гърчове, по-често при момчетата отколкото при момчетата, а липсата на сън, умората и стресът – по-рядко, респективно в 25%, 18% и 17% (15).

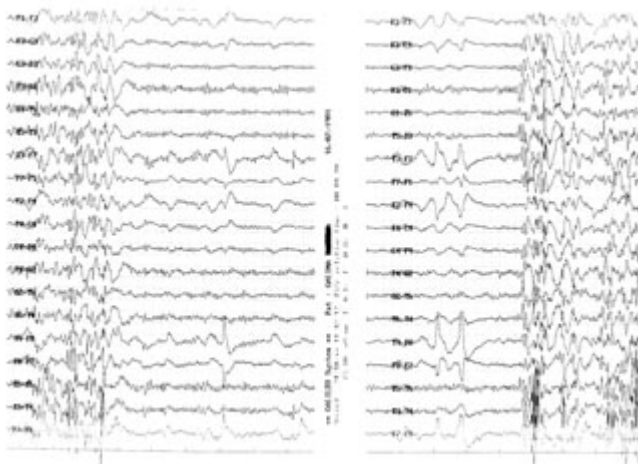
Миоклоничните епилептични статуси са типични за *JME* и почти винаги са провокирани от нарушение на режима, рязко преустановяване на лечението или приложение на неподходящ антиепилептичен медикамент (35, 52).

Има наблюдения за по-особен психологичен профил при пациентите с *JME* – признаци на личностова незрялост, трудна социална интеграция и адаптация към изискванията за режим на живот и продължително лечение (12, 21). Предполага се корова дезорганизация с микродизинезия, която е както в основата на епилептогенните потенциали, така и на дискретните невропсихологични дисфункции (12, 54).

ЕЕГ НАХОДКА

Интериктално върху нормално за възрастта фоново трасе се регистрират генерализирани разряди от комплексно множество острия-бавна, нерегулярни и с висок волтаж (52). Средната честота между разрядите е непостоянна (36). При клинично suspectна *JME* и нормална ЕЕГ находка, е наложително да се извърши видео-ЕЕГ по време на сън с регистрацията и на момента на събуждането (37, 52). При 15 до 55% от случаите в ЕЕГ се описват признаци на латерализация и фокална абнормност, което насочва в неправилна посока диагностично-лечебния процес. (16, 36). В 1/3 от случаите се регистрира фотопароксизмална реакция (29, 37), два пъти по-често при жените (22).

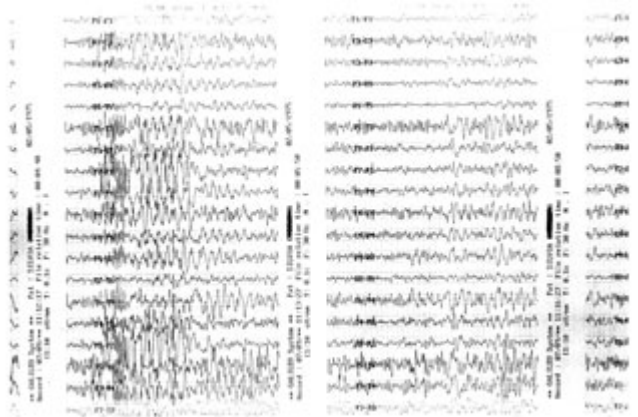
Икталната ЕЕГ по време на миоклонични гърчове се състои от генерализирани серии от множество острия, с амплитуден максимум фронтно-централно до 350 μ V, а по време на абсансите – с генерализирани комплекси множество острия-бавна с честота 3-6 хц (12, 36). Продължителността на разряда при един миоклоничен гърч е от 0,5 до 2 сек. Острията в комплекса са 8-10 до 20, а честотата им е 12-16 хц (52). Техниката на ретроградно усредняване на ЕМГ върху ЕЕГ демонстрира кратко време на провеждане между върха на острието и миоклоничния гърч (20-50 msec), което доказва коровия прозход на миоклоничните (52). В абсансите комплекс острията са единични, двойни, тройни или множествени (52, 54). Характерно е фрагментирането на разрядите (36). Електроенцефалографската находка при *JME* е достатъчна за потвърждаване на диагнозата – на фиг. 2 и 3 и 4 са представени части от интериктални ЕЕГ при наши пациенти с *JME*.



Фигура 2.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Диагнозата е клинична, а ЕЕГ потвърждава диагнозата. Поради разлика в лечението, на първо място е важно *ЈМЕ* ясно да се разграничи от *парциална* епилепсия. Данните от пациента за асиметрия в миоклоните, погрешното им интерпретиране като парциални прости пристъпи и надценяване на възможните фокални ЕЕГ промени са причина за погрешна диагноза и лечение (36, 16, 18). Диагностичните грешки достигат 90% (36). На второ място е съществено да се диференцират миоклоничните пристъпи при *ЈМЕ* от тези при *прогресивна миоклонична* епилепсия. Някои от прогресивните миоклонични епилепсии (болест на *Lafora*, болест на *Unverricht-Lundborg*) възникват в пубертета, но в тези случаи успоредно с миоклоничния синдром се развива и интелектуален дефицит, а в ЕЕГ – прогресивни дифузни промени в основната активност (52). Най-трудна е диференциална диагноза с другите форми на идиопатична генерализирана епилепсия. В началния период на *ЈМЕ*, когато са налице само абсансите е необходимо диференцирането им от *миоклонични абсанси*. При последните продължителността на пристъпа е около 10-60 сек, миоклоните обхващат раменете, касае се за рядка форма с недобър контрол в 57% от случаите. Абсансите при *ЈМЕ* са кратки и със сравнително леки нарушения на съзнанието, а ЕЕГ характеристиката на комплекса е по-различна, с повече острия от *типичния абсанс* на детската абсансна епилепсия (12, 37, 52). При диференциране на ГТКП при *ЈМЕ* с *генерализираната епилепсия на събуждането* също е важна клиниката на припадъците и типичната ЕЕГ характеристика – съзнанието в началото



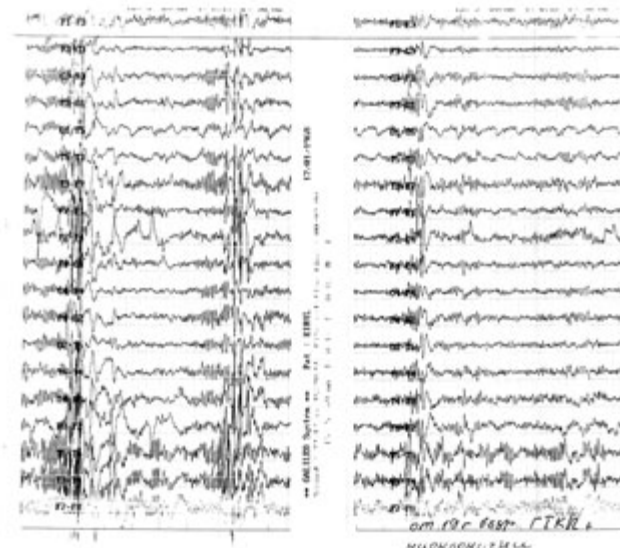
Фигура 3.

на припадъка е запазено, серия от миоклонии предшества тоничната фаза, в интерикталната ЕЕГ се наблюдават дифузни 3-6 хц комплекси от множество острия-бавна (36).

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

От изключително важно значение е да се намери време за разговор с пациента и обяснение на циркадния ритъм на симптомите при *ЈМЕ*, провокиращите фактори за възникването им, необходимостта от продължително лечение и спазване на хигиенно-диетичен режим (36).

Изискванията към медикамента на избор при *ЈМЕ* трябва да включват: широк спектър на ефикасност за да купи миоклонични пристъпи, ГТКП и абсанси, безопасност, липса на влияние върху когниция, тегло, хормони, на взаимодействия с други медикаменти и на тератогенност (42). Все още липсват клинични проучвания от I, II и III клас базирани на доказателства (проспективни, рандомизирани, контролирани, с представителна извадка от популацията, със статистически анализ на резултатите), които да потвържат провеждането на монотерапия с точно определен антиепилептичен медикамент при



Фигура 4.

ЈМЕ (1, 14).

Още в първата си публикация *Janz* и *Christian* (1957) съобщават, че *ЈМЕ* се лекува успешно с барбитурати и по-рядко - с *phenitoin (Pht)*. По-късно се потвърждава доста умерената ефикасност на *Pht* с възможност за агравация на миоклоните, като *phenobarbital (PB)* и *primidon (Pr)* са предпочитани медикаменти (8, 22, 52).

Преди повече от 20 г. се установява, че *valproate (VPA)* е медикаментът с отлична ефикасност при *ЈМЕ* – контролира и трите вида епилептични пристъпи без значими странични ефекти (12). Поредица от отворени клинични наблюдения потвърждава това изследване и медикамент се налага като терапия на първи избор при синдрома (1, 31, 35, 52, 54). Все още няма препарат доказал по-висока ефикасност и при трите вида епилептични пристъпи на *ЈМЕ* (6, 36, 56). Медикаментът потиска също фотосензитивния отговор (11).

При неблагоприятни странични явления на второ място се предлагат широкоспектрните нови антиепилептични средства - *levetiracetam (LEV)* или *lamotrigine (Ltg)*, а при ограничение в средствата – *PB* (36). При наличие са-

Таблица 2. Съвременни медикаменти в лечението на миоклоничните

Медикамент	Клас	Доза	Индикации
Clonazepam	Бензодиазепин	1,5 – 15 мг/дн	Всички видове
Valproic acid	I генерация антиконвулсант	10-15 мг/kg/дн	Коров, подкоров
Acetazolamid	Карбоанхидразен инхибитор	125-500 мг/дн	Коров
Piracetam	Ноотропен	4,8-24 г/дн	Коров
Levetiracetam	II генерация антиконвулсант	1000-3000 мг/дн	Коров, подкоров, неизяснен
Zonisamide	II генерация антиконвулсант	300-400 мг/дн	Коров, неизяснен
Topiramate	II генерация антиконвулсант	250-300 мг/дн	Коров

мо на миоклонични гърчове се включва *clonazepam* (*Clz*), който не потиска ГТКП и може да ги засили (6, 35). Понякога монотерапията е недостатъчна и много добра комбинация е *VPA* с *Clz* или с *Ltg*, а при противопоказания за *VPA* – комбинация на *LEV* с *Ltg* или *Ltg* с *Clz*. При успешно лечение с *LEV* като добавъчна терапия, другите медикаменти могат да се изтеглят постепенно и пациентът да остане на ефективна монотерапия с *LEV* (35). *Topiramate* (*Trm*) като широкоспектърен антиепилептичен медикамент също намира приложение в лечението на *JME* като добавъчна терапия и като монотерапия (27, 40, 46) с добро повлияване на ГТКП и на миоклоничните припадъци, но недостатъчно на абсансите (5, 6). *Trm* има обаче някои неприятни странични ефекти и безопасността му при бременност все още не е установена (31).

На таблица 2 са представени класическите и съвременни медикаментите за лечение на миоклоничните (33).

Сравняването на ефикасността на *VPA*, *Ltg* и *Trm* показва най-висок процент на едногодишна ремисия при третираните с *VPA* (32).

Данните за приложението на *Ltg* при *JME* са противоречиви - от препоръки за приложението му до въздържане поради възможност от аграцията на миоклоничните (30, 36, 40, 52, 56).

При строг контрол само на абсансите, като допълваща терапия към *VPA* може да се прилага успешно *ethosuximide* (*Esm*) – 54, 56.

Има наблюдения върху единични случаи за добро повлияване на рефрактерни миоклонични припадъци от добавъчна терапия със *Zonisamid* (*Zms*) – 6, 54, 56.

В последните години *LEV* е една добра алтернатива на *VPA* в лечението на *JME* като широкоспектърен медикамент, ефикасен срещу миоклоничните гърчове и ГТКП, потискащ фотосензитивната реакция (23, 54), който се абсорбира бързо, има линейна фармакокинетика, не взаимодейства с други медикаменти и има добър профил на поносимост и безопасност при възрастни и деца (18). В редица съобщения, се изтъква отличният ефект на *LEV* като добавъчна терапия в лечението на *JME*, включително при деца (7, 17, 26, 47, 53), като обобщени данни показват пълен контрол на епилептичните пристъпи при 59% (39). Медикаментът е прилаган и като монотерапия – при успешна добавъчна терапия с последващо изтегляне на предшестващия медикамент и като начална монотерапия (7, 25, 26). Ефикасността е дългосрочна и не се изчерпва във времето (43, 45, 47, 48).

Отговарящо на изискванията на медицината на доказателствата, като проучване от I клас, е последното проучване - рандомизирано, двойно слепо, плацебо-контролирано, с паралелни групи, мултицентрово, сравняващо ефективността на допълващата терапия с *LEV* при пациенти с *JME* с *placebo* (2, 53). Резултатите демонстрират значително намаляване на дните в седмицата с миоклонични пристъпи, намаляване на честотата на миоклоничните пристъпи и липса на аграцията на ГТКП и абсанси при

една много добра поносимост. Свобода от всякакъв вид епилептични пристъпи по време на целия период на лечение имат 21,7% от пациентите (срещу само 1,7% от третираните с *placebo*). Това проучване е база за регистрация на медикамента в Европа, САЩ и у нас през тази година като допълваща терапия при *JME*.

Някои антиепилептични медикаменти като *carbamazepine*, *phenitoin*, *oxcarbazepine*, както и въздействащите на GABA-ергичната медуация *vigabatrin* и *tiagabine* трябва да се избягват, тъй като могат да аграбират миоклоничните припадъци и абсансите (31). Подобен ефект могат да предизвикат и *gabapentin*, *pregabalin* и *lamotrigine* (4, 31, 36, 52).

Съществуват неоспорими доказателства за необходимостта от продължително, често по време на целия живот антиепилептично лечение при пациентите с *JME* – опитите за преустановяване, дори и при дългогодишна ремисия, причиняват възвръщане на епилептичните пристъпи при повече от 90% от случаите (12, 32, 41).

Прогнозата на *JME* по принцип е много добра, тъй като епилептичните припадъци се контролират при 80-90% от случаите. В 15% обаче се развива терапевтична резистентност, главно при пациентите с по-голяма продължителност на епилепсията, наличие и на 3-те вида припадъци, късно диагностизиране, неефективно начално лечение, признаци на умствено изоставане, на атипичност в пристъпите, на асиметрия в ЕЕГ (52). При 9,7% от случаите се касае за псевдорезистентност – за лош комплайънс, неадекватен стил на живот или психологични проблеми (54).

В заключение, *JME* е един от честите епилептични синдроми, който все още не се познава добре и нерядко се лекува неправилно. Диагнозата се базира на клиничната характеристика и ЕЕГ находка. Лекува се успешно с широкоспектърни противоепилептични медикаменти. Медикамент на първи избор е *valproate*. При липса на ефект се препоръчва включване на *levetiracetam* като добавъчна терапия, индикация, за която препаратът е одобрен у нас. При пълен контрол на епилептичните пристъпи в литературата се съобщава за успешна конверзия към монотерапия. В тази насока са необходими нови рандомизирани, плацебо-контролирани, сравнителни проучвания с наличните противоепилептични медикаменти за да се установи най-ефективната монотерапия при *JME*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldenkamp, A, Vigevano, F, Arzimanoglou, A, Covanis, A. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in children. Acta Neurol Scand, 114 (Suppl. 184), 2006, 1-13.
2. Andermann, E, Andermann, F, Meyvisch, P, Vandendriessche, A, Schieman Delgado, J, Noachtar, S, and N166 study group. Seizure Control with Levetiracetam in JME, Poster presented at 26 International Epilepsy Congress in Paris, August 28-September 1, 2005, Poster 233. Epilepsia, (Suppl.8), 46, 2005, 205.
3. Benbadis, S, Tatum, WO, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. Neurology, 61, 2003, 1793-5.
4. Biraben, A, Allain, H, Scarabin, JM, et al. Exacerbation of JME with lamotrigine. Neurology, 55, 2000, 1758-60.
5. Biton, V, Bourgeois, BF, YTC/YTCE Study investigators. Topiramate in

- patients with JME. *Arch Neurol*, 62, 2005, 1705-1708.
6. Bourgeois, BF. Chronic management of seizures in the syndromes of IGE. *Epilepsia*, 44, 2003, 27-32.
 7. Cargani, MA, Matassa, JC, Rosso, DA. Levetiracetam as monotherapy in refractory myoclonic epilepsy. 26th International Epilepsy Congress, Paris, 28 Aug-02 Sep 2005, poster 823.
 8. Cavenini, MP, Mai, R, Di Marco, C, Bertin, C, Minotti, L, Pontrelli, V et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure*, 1, 1992, 291-298.
 9. Caviness, JN, Brown, P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol*, 3, 2004, 3, 598-607.
 10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399, 1989.
 11. Covanis, A, Stodieck, S, Wilkins, A. Treatment of photosensitivity. *Epilepsia*, (Suppl.1), 45, 2004, 40-45.
 12. Delgado-Escueta, V, Enrile Bascalf, F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*, 34, 1984, 285-294.
 13. Engel, JJ. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and terminology. *Epilepsia*, 42, 2001, 796-803.
 14. French, JA, Kanner, AM, Bautista, J, Abou-Khalil, B, Browne, T, Harden, C et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutic and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the AAN and AES. *Neurology*, 62, 2004, 1252-60.
 15. Gelziniene, G, Endziniene, M, Jurkeviciene, G, Vaiciene, N. TV and computer screen stimulation and photosensitivity in EEG in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol*, 253 (Suppl.2), 2006, pii/75, 294.
 16. Genton P. Diagnostic and therapeutic mistakes in juvenile epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Supplement 8), 20-26.
 17. Gracia-Penas, SS, Gutierrez, Solana, LG, Ruiz-Falco, ML, Duat-Rodriguez, A, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as add-on therapy in children with generalized epilepsy. 26th International Epilepsy Congress, Paris, 28 Aug-02 Sep 2005, poster 709.
 18. Grunewald, RA. Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, (Suppl. 9), 46, 2005, 154-160.
 19. Grunewald, RA, Chroni, E, Panayotopoulos, CP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 55, 1992, 497-499.
 1. Jain, S, Padma, MV, Maheshwari, MC. Occurrence of only myoclonic jerks in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 95, 1997, 263-267.
 2. Janz, D, Christian, W. Impulsiv Petit Mal. *Dtsch Z Nervenheilk*, 176, 1957, 346-386.
 3. Janz, D, Durner, M. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Engel, J, Pedley, T A (Eds). Lippincott-Raven, PA, USA, 1997, 2389-2400.
 4. Kasteleijn-Nolst Trenite, DGA, Marescaux, C, Stodieck, S. et al. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res*, 25, 1996, 225-230.
 5. Koepp, MS, Duncan, JS. *Epilepsy. Curr Opin Neurol*, 17, 2004, 467-474.
 6. Krauss, LG, Betts, T, Abou-Khalil, B, Bergey, G, Yarrow, H, Miller, A. Levetiracetam treatment of idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 12, 2003, 817-820.
 7. Labate, A, Colosimo, S, Leggio, U, Ambrosio, R, Gambardella, A. Efficacy of levetiracetam in patients with generalized epilepsy and myoclonic seizures. 26th International Epilepsy Congress, Paris, 28 Aug-02 Sep 2005, poster 821.
 8. Levisohn, PM, Holland, KD, Huilhan, JF, Fisher, AC. Topiramate versus valproate in patients with JME. *Epilepsia*, (Suppl.9), 44, 2003, 267-268.
 9. Marsden, CD, Hallert, M, Fahn, S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. *Mov Disord*, 1982, 196-248.
 10. Montalenti, E, Imperiale, D, Ravera, A, Bergamasco, B, Benna, P. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfall in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Sci*, 184, 2001, 65-70.
 11. Morris, GL, Hammer, AE, Kustra, RP, Messenheimer, JA. Lamotrigine for patients with JME following prior treatment with valproate: result of an open-label study. *Epilepsy Behav*, 5, 2004, 509-512.
 12. Murphy, K, Delanty, N. Primary generalized epilepsies. *Curr Treat Options Neurol*, 2, 2000, 527-542.
 13. Nicolson, A, Appleton, RE, Chadwick, DW, Smith, DF. Response of idiopathic generalized epilepsy to treatment with valproate, lamotrigine and topamax in a clinical setting. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 75, 2004, 75-79.
 14. Nirenberg, MJ, Frucht, S. Myoclonus. *Curr Treat Opt Neurol*, 7, 2005, 221-230.
 15. Oguni, H, Mukakaira, K, Oguni, M, Uehara, T, Su, H, Izumi, T et al. Videopoligraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 35, 1994, 307-316.
 16. Panayotopoulos, CP, Obeid, T, Tahan, AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-years prospective study. *Epilepsia*, 35, 1994, 285-296.
 17. Pandyotopoulos, CP. *The epilepsies. Seizures, Syndromes and Management*, Bladon medical Publishing, Oxfordshire, 2005, 308-320.
 18. Pandyotopoulos, CP. *The epileptic syndromes*, Medicinae, Oxford, 2006.
 19. Pal, DK, Evgrafov, OV, Tabares, P, Zhank, F, Durner, M, Greenberg, DA. BRD2(RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *AMJ Hum Genet*, 73, 2003, 261-270.
 20. Pellock, JM. Idiopathic generalized epilepsy: addressing juvenile myoclonic epilepsy treatment. *Physician Perspective*, Paris, France, August 28-September 1, 2005, 1-4.
 21. Prasad, A, Kuzniecki, R, Knowlton, RC. Evolving antiepileptic drug treatment in JME. *Arch Neurol*, 60, 2003, 1100-1105.
 22. Renganathan, R, Delanty, N. JME: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J*, 79, 2003, 78-80.
 23. Schmitz, B. Idiopathic generalized epilepsies: current treatment options. 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, 2-6 July, 2006, UCB Satellite Symposium, 2 July 2006
 24. Sharpe, DV, Patel, A, Fenichel, GM, Abou-Khalil, B. Use of levetiracetam in JME. *Epilepsia*, 46 (Suppl.8), 2005, 192.
 25. Simonsen, M, Mollgraad, V, Lund, M. A controlled clinical and EEG study of myoclonic epilepsies. In: *Epileptology*. Janz, D (Ed), Thieme, Stuttgart, Germany, 1976, 41-48.
 26. Smith, K, Betts, T, Pritchett, L. Levetiracetam, a promising option for the treatment of JME. Presented at the 4th European Congress on Epileptology. October 7, 2000, Firenze, Italy. *Epilepsia*, 41 (Suppl), 2000, 39.
 27. Sousa, PS, de Araujo Filho, GM, Garzon, E, Sakamoto, AC, Yacubian, EM. Topiramate for the treatment of JME. *Arq Neuropsiquiatr*, 63, 2005, 733-737.
 28. Specchio, LM, Gambaedella, A, Giallonardo, AT, Michelucci, R, Specchio, N, et al. Open-label pragmatic study on levetiracetam in the treatment of JME. 26th International Epilepsy Congress, Paris, 28 Aug-02 Sep 2005, poster 188.
 29. Specchio, LM, Gambaedella, A, Giallonardo, AT, Michelucci, R, Specchio, N, et al. Open-label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research*, xxx, 2006 (article in press).
 30. Suzuki, T, Ganesh, S, Agarwala, KL, Marita, R, Susimoto, Y, Inazawa, J. et al. A novel gene in the chromosomal region for juvenile myoclonic epilepsy on 6p12 encodes a brain-specific lysosomal membrane protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 288, 2001, 626-636.
 31. Taske, NL, Williamson, MP, Makoff, A, Bate, L, Curtis, D, Kerr, M. et al. Evaluation of the positional candidate gene CHRNA7 at the juvenile myoclonic epilepsy locus (EJM2) on chromosome 15q 13-14. *Epilepsy Res*, 49, 2002, 157-172.
 32. Taylor, I, Marini, C, Johanson, MR, Turner, S, Berkovic, SF, Scheffer, IE. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain*, 127, 2004, 1878-1886.
 33. Thomas, P, Genton, P, Gelisse, P, Wolf, P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescences* (4th Edition). Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (Eds.). John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 2005, 367-388.
 34. Verdru P., Wajgt, A, Schiemann Delgado J., Noachtar S. Efficacy and Safety of Levetiracetam 3000 mg/d as Adjunctive Treatment in Adolescents and Adults Suffering from Idiopathic Generalised Epilepsy with Myoclonic Seizures. 26th International Epilepsy Congress, Paris, 28 Aug-02 Sep 2005, poster 28. *Epilepsia*, 46, 2005; p.46.
 35. Verrotti, A, Manco, R, di Marco, J, Chiarelli, F, Franzoni, E. The treatment of JME. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 6, 2006, 847-854.
 36. Vojvodic, N, Ristic, A, Sokic, D, Petrovic, I, Jankovic, S. Clinical factors that contribute to diagnostic delay of JME. 26th International Epilepsy Congress, Paris, 28 Aug-02 Sep 2005, poster 936.
 37. Wallace, SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood & a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy research*, 29, 1998, 147-154.
 38. Wolf, P. Treatment of the idiopathic generalized epilepsy. In: Shorvon, S, Dreifuss, F, Fisch, D. et al., eds. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Science, 1996, 238-46.

Обзор РАЗСТРОЙСТВА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Филип Александров Алексиев, Милена Миланова Миланова

Клиника по неврология, МБАЛ “Царица Йоанна” – София

SUMMARY

SLEEP DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

F. Alexiev, M. Milanova

Sleep disorders are widely spread among patients with multiple sclerosis (MS) although often they remain clinically unrecognized. The most common sleep disorders in patients with MS are hypersomnia, insomnia – and associated with them fatigue and depression, nocturnal limb movements, sleep disordered breathing, narcolepsy, REM-sleep behavior disorder. Factors influencing the quality of sleep in this group of patients include disease severity, pain, urinary bladder problems, effects of medication, and location of lesions of demyelination. Disrupted sleep may cause nonrefreshing sleep, daytime sleepiness and increased fatigue. This review summarizes the recent attitudes on this issue.

KEY WORDS: multiple sclerosis, narcolepsy, hypersomnia, insomnia, polysomnography.

РЕЗЮМЕ

Разстройствата на съня при болни от множествена склероза (МС) са широко разпространени, въпреки че в клиничната практика остават често недиагностицирани. Най-често срещаните нарушения на съня при МС са хиперсомнията, безсънието и свързаните с тях умора и депресия, движенията на крайниците по време на сън, нарушенията на дишането по време на съня, нарколепсията, нарушение на поведението по време на REM-сън. Факторите, които влияят на качеството на съня при тази група пациенти включват тежестта на заболяването, болката, тазорезервоарните нарушения, ефектът от медикаментозното лечение, локализацията на лезиите на демиелинизация. Нарушеният сън може да предизвика неотморяващ сън, повишена уморемост и дневна сънливост. Настоящият обзор представя съвременните виждания върху този проблем.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: множествена склероза, нарколепсия, хиперсомния, инсомния, полисомнография.

Разстройствата на съня при болни от множествена склероза (МС) са широко разпространени, въпреки че в клиничната практика остават често недиагностицирани. Връзката между МС и разстройствата на съня е по-близка от очакваното. Почти половината пациенти с МС съобщават за проблеми свързани със съня (1). Полисомнографски проучвания на болни с дефинитивна МС показват значително влошаване на качеството на съня, също така и повече пробуждания по време на нощния сън (2). Редица физически и психологически фактори като болка, депресия, умора, нарушения в дишането по време на сън и тежестта на заболяването допринасят за нарушаването на съня. Механизмът на възникване е многообразен, предполагаемите причини варират от депресия до органична лезия в мозъчния ствол. Детайлното проследяване и изясняване на патогенезата е много важно за назначаване на необходимата и точна терапия. Най-често срещаните нарушения на съня при МС са хиперсомнията, безсънието, движенията на крайниците по време

на сън, нарушенията на дишането по време на сън, нарколепсията, нарушение на поведението по време на REM-сън. Нарушеният сън води до дневна сънливост, изразена умора, депресия, и до понижен болков праг. Умората е един от най-изявените симптоми при пациентите с множествена склероза (МС). Тя може да бъде под формата на психична умора, физическо изтощение или прекомерна сънливост.

В литературата съществуват редица съобщения за това, че разстройствата на съня са сравнително чести при МС, и тяхната етиологията е мултифакторна (3,4,5)

По данни от проучването на Poirier и съавт. (6) честотата на дневната сънливост е била 77%, а на катаплектичните атаки 56%, без разлика, дали се касаело за DR2-позитивни и негативни МС пациенти. В това проучване 9 пациенти са били изследвани полисомнографски, но не са били намерени никакви обективни доказателства за нарколепсия и прекомерна дневна сънливост, което показва голямо несъответствие между сънните симптоми и обективната находка. В друго проучване на Clark и съавт. (4) честотата на сънните разстройства е била 25.2%, оценена с помощта на въпросник при пациенти със средно тежка дефинитивна МС. В настоящия обзор ще бъдат представени последователно литературните данни за разстройствата на съня и бодърстването при пациенти с МС.

ХИПЕРСОМНИЯ

Прекомерната дневна сънливост може да се появи като симптом при болни от МС. В проучването на Fabbrini и съавт. при 17% от изследваните пациенти с МС е било констатирано наличието на дневна сънливост и умора – в сравнение с 5% в контролната група индивиди (7). При част от болните, дневната сънливост и сънните атаки се съпровождат от катаплексия, сънна парализа и хипнагогни халюцинации, което често води до поставянето на диагнозата нарколепсия, въпреки че според Poirier и съавт. (6) лабораторните изследвания не винаги подкрепят тази диагноза. Дневната сънливост и другите симптоми на нарколепсия могат да се появят преди (8) или след (9) появата на МС, като възрастта на поява варира значително.

ИНСОМНИЯ

По данни, представени от Ford и съавт. 10% от възрастната популация страда от хронично безсъние, което го прави най-често срещаното разстройство на съня. Болните, страдащи от инсомния изпитват трудности при заспиването, както и затруднено поддържане на вече настъпил сън, или по-ранно от желаното събуждане (10). Според същите автори хроничната инсомния може да бъде предразполагащ фактор при даден индивид към развитието на тежка депресия. В литературата съществуват съобщения (11) за това, че пациентите страдащи от МС също описват затруднено заспиване, неспокоен и невъзстановяващ сън, както и ранно пробуждане по-

често от контролната група здрави индивиди. Според Tachibana и съавт., в проучване проведено с 28 пациента с МС, 15 души (54 %) се оплаквали от проблеми свързани със съня, а 40% страдали от инсомния с невъзможност за инициране или поддържане на съня, дължащо се на спазми в крайниците, хаптуално хъркане и никтурия (1). В литературата е утвърдено становището, че сънните нарушения при пациенти с МС могат да бъдат свързани с по-ранна екзацербация на заболяването, както и с тежестта на заболяването (12).

УМОРА И ДЕПРЕСИЯ

Според някои автори честото наличие на хронична умора при пациенти с МС може да обърка правилната интерпретация на сънните нарушения (13). Умората може да бъде един от първите симптоми на МС (14), като отделни автори откриват значителна корелация между тежестта на умората и локализацията на лезиите на демиелинизация (15).

Общоприето в литературата е, че депресията се среща често при пациенти с МС (16,17). Честотата на депресивното разстройство при пациенти с МС е около 50,3% (18) - три пъти по-висока от същата при здравата популация. Депресията при болни с МС има мултифакторна патогенеза, която може да се влоши от тежестта на заболяването, както и от липсата на достатъчна семейна подкрепа (19). Lobentanз и съавт. (20) считат, че депресивното настроение е основният фактор влияещ върху качеството на живот. Депресията има потенциал да причини безсъние, което от своя страна може да доведе до прекомерна дневна сънливост и влошаваща се умора. Според Fruehwald и съавт. ранната диагностика и терапия могат да предотвратят психиатричните последици, както и да подобрят съня и качеството на живот като цяло (21).

ПЕРИОДИЧНИ ДВИЖЕНИЯ НА КРАЙНИЦИТЕ. СИНДРОМ НА НЕСПОКОЙНИТЕ КРАКА

В литературата се посочва, че честотата на периодичните движения на крайниците по време на сън (ПДКС) и синдрома на неспокойните крака (СНК) е по-висока при болни страдащи от МС, отколкото при здравото население (2, 22). Ferini-Strambi и съавт. са установили, че честотата на ПДКС при пациенти с МС е повече от 36% - в сравнение с 8% в контролната група. ЯМР на главен мозък при тези пациенти показал по-голямо количество лезии в малкия мозък и в мозъчния ствол (2). СНК е също по-често срещан, отколкото при здравата популация, въпреки че точната цифра на честотата е неизвестна. Тези движения могат да нарушат съня (23), водейки до чести пробуждания и неободряващ сън, дневна умора, и сънливост. Някои автори смятат СНК и ПДКС за тясно свързани нарушения на съня, които могат да причинят или да влошат инсомнията свързана с трудно заспиване или поддържане на съня (23,24). Мнозинството от пациентите, страдащи от СНК имат и ПДКС по време на сън (25, 26). Clark и сътрудници (4) наблюдавали лезии в суплементарната моторна област, визуализирани с ЯМР при пациенти с лека, но дефинитивна МС, като те предположили, че лезиите в моторната кора са причинили периодични движения на краката по време на сън, които са довели до нахъсване на съня и до депресия - корелацията намерена при 25.2% от изследваните пациенти. Според Tachibana и съавт. (1) спазмите и дискомфортът в краката са механизъм водещ до често пробуждане при болни с МС.

БОЛКА

Болката е клинично недооценявана, но често срещана при болни с МС (1). Rae-Grant и съавт. съобщават, че повече от 50% от болните описват болката като значителен проблем (22). Болката може да бъде изгаряща (невропатична) или под формата на мускулни крампи (спастична) и може да наруши съня и да причини дневна сънливост, умора и понижаване на болковия праг (27), както и може да задълбочи тревожността и депресията.

НАРУШЕНИЕ НА ДИШАНЕТО ПО ВРЕМЕ НА СЪН

Нарушенията на дишането по време на сън като хипопнеи и апнеи се срещат също при болни от МС. Въпреки че честотата на синдрома на обструктивна сънна апнея не е по-висока при пациентите с МС (1, 28), в литературата (29, 30) се описват случаи на пациенти със стволови лезии на демиелинизация, при които се наблюдавали абнормности в дишането като централна сънна апнея, пароксизмална хипервентилация, хиповентилация, слабост на дихателната мускулатура и дихателна недостатъчност. Същите автори съобщават, че при трима пациенти са били регистрирани епизоди на нощни десатурации, а двама имали синдром на сънна апнея.

ХЪЛЦАНЕ

Funakawa и съавт. (31) съобщават за два случая на асоциация на непоносимо хълцане, продължаващо повече от 48 часа със синдром на сънна апнея с ЯМР-лезии в тегментума на продълговатия мозък, което според тях предполага патогенетична връзка между анатомичната локализация и клиничната картина. Според тези автори развитието на непоносимо хълцане трябва да предполага съпътстващ синдром на обструктивна сънна апнея.

НИКТУРИЯ

Спастицитетът или неволевите контракции на пикочния мехур, които причиняват никтурия и инконтиненция, може да доведат до повтарящи се пробуждания и до нарушение на съня (1, 3). Според Atarenco и съавт. тазоворезервоарните нарушения под различна форма се срещат при 70-80% от болните с МС (32).

ЦИРКАДЕН РИТЪМ

За да проучат, дали умората и сънните нарушения при болни с МС се дължат на нарушена циркадианна регулация, Tarhoon и съпр. (33) са изследвали чрез актиграфия и тест за многократно измерване на латенциите на заспиване (MSLT) 16 пациента със силно изразени оплаквания от умора и нарушен сън. Стойностите на латенцията на заспиване са били променени при някои пациенти с МС, но показателите от актиграфията не са показали разлика от контролната група, което не е дало ясно доказателство за нарушение в циркадния ритъм при пациенти с МС.

НАРКОЛЕПСИЯ

През 1949 г. Drake (34) съобщава за случаи на съвместна клинична манифестация на МС и нарколепсия. По-късно през 1963 г. в публикацията на Berg и Haney (36) са представени два случая на нарколепсия-катаплексия и МС. Екбот (36) показва случаи на коморбидност между фамилна МС и нарколепсия-катаплексия, като отбелязва и наличието на DR2-антиген на тъканна съвместимост при двама пациенти с нарколепсия и МС. На базата на това Younger и съавт. (37) изказват предположе-

ние, че двете заболявания се унаследяват заедно. Schrader и съавт. (9) описват случай на пациентка с поставена дефинитивна диагноза МС, която е развила признаци на инвалидираща нарколепсия на 56 годишна възраст, 25 години след клиничното начало на МС. Същото разстройство е било потвърдено чрез полисомнографско изследване и според авторите необикновено късното начало на тежката нарколепсия дава значителни основания да се смята, че двете заболявания имат сходно начало. Younger и сътрудници описват двама болни с нарколепсия предхождана и съответно последваща клиничното начало на МС, и в двата случая е било установено наличието на DR2-антиген (37). Според същите автори и двете заболявания, нарколепсия и МС, са силно свързани с подобна HLA експресия - отличителен белег на повечето аутоимунни заболявания. Общоприето в литературата е, че пациентите с нарколепсия показват най-силна връзка с HLA-DR2 и DQw1- антигените, която в повечето проучвания се изчислява на около 95 и повече процента (38, 39, 40). Генетичното предразположение към МС е кодирано от гени, които са в или близо до HLA-DR-DQ субрегиона (41). При популацията с МС, е била открита повишена преваленция (50-70%) на HLA-DR2, -DQB1, -DFQA1, -A3, DQw1, и -B7 (42). В литературата се описва и силна асоциация на МС с HLA DQB1*0602-антигени (43), както и с HLA-DR15 (DRB*1501) и HLA-DQ6 (44). Rumbach и съавт. (45) измервали дневните латенции на заспиване при пациенти с МС, но не са успели да намерят ясна разлика между DR2-позитивните пациенти и контролната група, което предполагало, че сами по себе си гените кодиращи HLA-DR2 и Dw 1 не са достатъчни да причинят по-ранно заспиване при пациенти с МС. В проучване на DRB5 алели при Dw-2-позитивни пациенти с МС или нарколепсия, Fogdell и съавт. (46) са открили HLA-Dw-2 хаплотип при пациенти с МС и нарколепсия, който се разпространява до DRB 5 локуса. Хипокретинът -1 и -2 (орексинът -1 и -2) са невротрофици, които се отделят от латералните хипоталамични неврони, които са включени в индуцирането на будно състояние и в регулацията на съня (47). Според Iseki и съавт. хипоксично-исхемичните ноксис, мозъчните травми, и хипоталамичните МС плаки също могат да причинят хиперсомния и признаци на нарколепсия в контекста на ниските нива на хипокретин-1 (орексин-1) в гръбначно-мозъчната течност. Някои автори смятат, че ремитентният ход на сънните атаки (35) и късното начало на инвалидиращата нарколепсия-катаплексия (9), изразена при някои пациенти с МС, могат да бъдат интерпретирани като признак на това, че МС може да предизвика симптоматична нарколепсия.

НАРУШЕНИЕ НА ПОВЕДЕНИЕТО ПО ВРЕМЕ НА РЕМ-СЪН

Диференциално диагностично трябва да се мисли за МС, ако има симптоми на нарушение на поведението по време на РЕМ-сън (НПРС), особено при млади жени. НПРС е бил описан при 25-годишна жена с МС и в последствие терапевтично овладян с адренотропикотропен хормон (48).

ЛЕЧЕНИЕ

За лечението на разстройствата на съня при МС се използват множество по вид медикаменти. Бензодиазепиновите препарати се използват за лечение на инсомния (55), клоназепамът се прилага при периодичните движения на краката (57), а пък амантадинът за третиране

на хроничната умора (57,58,59). Опто и съавт. изследват допаминови агонисти за лечение на синдрома на неспокойните крака, като според тях лечението с тези препарати е без по-сериозни странични ефекти (60). Терапевтичните възможности при пациентите с МС и депресия включват медикаментозно лечение с антидепресанти (11) - трициклични и нетрициклични, като в последно време най-предпочитани са медикаментите от групата на селективните инхибитори на обратния серотонинов захват (SSRI-антидепресанти) и психотерапията. Лечението на болките, които се появяват при пациенти с МС включва медикаменти като габапентин, за който има съобщения, че може да намали нощната болка, както и да подобри качеството на съня (61). Другите лечебни възможности са карбамазепинът и фармакотерапията, насочена към лечението на мускулния спастичитет (баклофен, тизанидин, ботулинов токсин, дигазепам). Спастицитетът на пикочния мехур по време на нощен сън може да се намали с помощта на дезмопресин (62), както и с антихолинергични препарати.

Лечението на нарколептичните симптоми е комплексно. То включва медикаменти като съвременния препарат модафинил (63, 64, 65). Доказано е, че модафинилът значително подобрява прекомерната дневна сънливост, свързана с нарколепсия (66) и ефективно противодейства на умората свързана с МС (67). Резултатите от преклиничните проучвания показват, че модафинилът може селективно да активира латералните хипоталамични неврони, продуциращи хипокретин-1 (орексин-1) (68). Към модафинил по-трудно възниква зависимост, тъй като няма ефект върху допаминергичната система (69). В по-старите проучвания се посочва и метилфенатът като средство за намаляване на дневната сънливост. За поддържане на бодърстването се назначава амантадин, а пък кломипраминът - за предотвратяване на катапектичните атаки. Sanduk представя един случай на лечение на сънна парализа при болни с МС чрез транскраниална електромагнитна стимулация (70).

Диференциалната диагноза на нарушенията на съня и бодърстването при пациенти с МС е комплексна. Според редица автори, трябва да се имат предвид големият брой физически и емоционални фактори като депресия, тревожност, мускулен спастичитет, периодични движения на краката, инконтиненция, чиято съвкупност допринася за нарушаването на нощния сън при болни с МС (49, 50, 51). От друга страна нарушенията на съня могат да се дължат и на различни вътрешни и неврологични заболявания. По литературни данни нарушение на поведението по време на РЕМ-сън може да се среца и при здрави индивиди в напреднала възраст (52). Сънни нарушения може да има при заболявания като болест на Алцхаймер (53), болест на Паркинсон (54), като клиничната картина на сънните нарушения при тези заболявания може да бъде сходна с тази при МС.

Въпреки представеното в настоящия обзор голямо количество публикации, все още липсват достатъчно данни, подкрепени с полисомнографско изследване, описващи изчерпателно връзката между разстройствата на съня и бодърстването и множествената склероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Neurology, Eur Neurol*, 1994; 34:320-323.
2. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, Comi G, Smirne S. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci*, 1994; 125(2):194-197.
3. Leo GJ, Rao M, Bernardin L. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Neurology*, 1991; 41 (suppl 1):447-448.

4. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1992; 49:641-643.
5. Potoicchio SJ, Calderon ET, Richert J. Periodic limb movements of sleep and chronic fatigue in multiple sclerosis: correlations between diagnosis and treatment. *Neurology*, 1991; 41 (suppl 1):320.
6. Poirier G, Montplaisir J, Dumont M, Duquette P, Decray F, Plenies J, Lamoureux G. Clinical and laboratory study of narcoleptic symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 1987; 37:693-695.
7. Fabbri C, Frittelli C, Pecori E, Bonanni A, Iudice A, Murri L. Fatigue and sleepiness I multiple sclerosis. *J Sleep Res*, 2006; 15 (suppl 1):219.
8. Bonduelle M, Degos C. Symptomatic narcolepsies: a critical study. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, eds. *Narcolepsy*. New York: Spectrum, 1976:322-325.
9. Schrader H, Gotlibson OB, Skomedal GN. Multiple sclerosis and narcolepsy/cataplexy in a monozygotic twin. *Neurology*, 1980; 30:105-108.
10. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*, 1989; 262:1479-1484.
11. Saunders J, Whitham R, Schaumann B. Sleep disturbance, fatigue and depression in multiple sclerosis. *Neurology*, 1991; 41 (suppl 1): 320.
12. Achiron A, Barak Y, Gabbay U. Sleep disturbance in multiple sclerosis: clinical and neuroradiologic correlations related to disease activity. *J Neuroimmunol*, 1995; 57 (suppl 1):56-63.
13. Fachenhecker P, Kumpfel T, Kalmann B, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating-scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*, 2002; 8:523-526.
14. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 1984; 65:135-138.
15. Niepel G, et al. Deep Gray Matter and fatigue in MS. *J Neurol*, 2006; 253:896-902.
16. McGuigan C, Hutchinson M. Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2006; 253:219-223.
17. Campbell M, Flemming JA, Li D, et al. Sleep disturbance, depression and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1992; 49:641-643.
18. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, 1996; 46:628-632.
19. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992; 55:869-876.
20. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K., Sauter C, Klusch G, Kollegger H, Kristoferitsh W, Zeithoffer J. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand*, 2004; 110:6-13.
21. Fruehwald S, Loefer-Staska H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2001; 104:257-261.
22. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler*, 1999; 5:179-183.
23. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol*, 1980; 8:416-421.
24. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless leg syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*, 1997; 12:61-65.
25. Montplaisir J, Lapierre O, Warnes H, Pelletier G. The treatment of the restless leg syndrome with or without periodic leg movements in sleep. *Sleep*, 1992; 15:391-395.
26. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless leg syndrome. *Adv Neurol*, 1986; 46:295-307.
27. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*, 2001; 10:35-42.
28. Wunderlin BW, Kesselring J, Ginzler H, Walser B, Kuhn M, Reinhart WH. Fatigue in multiple sclerosis is not due to sleep apnea. *Eur J Neurol*, 1997; 4:72-78.
29. Auer RN, Rowlands CG, Perry SF, Rammers JE. Multiple sclerosis with medullary plaques and fatal sleep apnea (Ondine's curse). *Clin Neuropathol*, 1996; 15:101-105.
30. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Loh L, Spencer GT, Newson-Davis J. Respiratory involvement in multiple sclerosis. *Brain*, 1992; 115:479-494.
31. Funakawa I, Hara K, Yasuda T, Terao A. Intractable hiccups and sleep apnea syndrome in multiple sclerosis: report of two cases. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1993; 88:401-405.
32. Amarengo G, Kerदारон J, Denys P. Bladder and sphincter disorders in multiple sclerosis. Clinical, urodynamic and neurophysiological study of 225 cases. *Rev Neurol*, 1995; 151:722-730.
33. Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ, Stijers RL, Swaab DF, Visscher F, de Waal LP, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol*, 1993; 240:446-448.
34. Drake FR. Narcolepsy: brief review and report of cases. *Am J Med Sci*, 1949; 218:101-114.
35. Berg O, Haney J. Narcolepsy in two cases of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1963; 39:252-257.
36. Ekblom K. Familial multiple sclerosis associated with narcolepsy. *Arch Neurol* 1966; 15:337-344.
37. Younger DS, Pedley TA, Thorpy MJ. Multiple sclerosis and narcolepsy: possible similar genetic susceptibility. *Neurology*, 1991; 41:447-448.
38. Schrader H, Gotlibson OB, Skomedal GN. Multiple sclerosis and narcolepsy/cataplexy in a monozygotic twin. *Neurology*, 1980; 30:105-108.
39. Langdon N, Welsh K, van Dam M, Vaughan RW, Parkes D. Genetic markers in narcolepsy. *Lancet*, 1984; ii:1178-1180.
40. Marcadet A, Gebuhrer L, Betuel H, Seignalet J, Freidel AC, Confavreux C, Billiard M, Dusset J, Cohen P. DNA polymorphism related to HLA-DR2 Dw2 in patients with narcolepsy. *Immunogenetics*, 1985; 22:679-683.
41. Honda Y. Clinical features of narcolepsy: Japanese experiences. In: Honda Y, Juji T, eds. *HLA in Narcolepsy*. Berlin: Springer, 1988:24-57.
42. Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis is associated with genes within or close to the HLA-DR-DQ subregion on a normal DR 15, DQ6, Dw2 haplotype. *Neurology*, 1993; 43:163-168.
43. Duquette P, Decray F, Plenies J, Boivin D, Lamoureux G, Cosgrove JB, Lapierre Y. Clinical sub-groups of multiple sclerosis in relation to HLA: DR alleles as possible markers of disease progression. *Can J Neurol*, 1985; 12:106-110.
44. Dauvilliers Y, Carlander B, Billiard M. Narcolepsy, from Westhal to hypocretin. *Presse Med*, 2004; 33(22):1593-1600.
45. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and Black Americans. *Sleep*, 1994; 17:S60-S67.
46. Rumbach L, Tongio MM, Warter JM, Collard M, Kurtz D. Multiple sclerosis, sleep latencies and HLA antigens. *J Neurol*, 1989; 236:309-310.
47. Fogdell A, Hillert J, Sachs C, Olerup O. The multiple sclerosis- and narcolepsy-associated HLA class II haplotype includes DRB5*0101 allele. *Tissue Antigens*, 1995; 46:333-336.
48. Iseki K, Mezaki T, Oka Y, et al. Hypersomnia in MS. *Neurology*, 2002; 59:2006-2007.
49. Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med*, 2002; 3:437-439.
50. Akiskal HS. The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expression. *J Affect Disord*, 2005; 84(2-3):107-115.
51. McGuigan C, Hutchinson M. Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2006; 253:219-223.
52. Campbell M, Flemming JA, Li D, et al. Sleep disturbance, depression and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1992; 49:641-643.
53. Oksenberg A, et al. Rapid Eye Movement (REM) sleep behavior disorder: a sleep disturbance affecting mainly older men. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2002; 39(1):28-35.
54. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone*, 2004; 6 (suppl 1A):16-28.
55. Thorpy MJ. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Clin Cornerstone*, 2004; 6 (suppl 1A):7-15.
56. Walsh JK. Pharmacologic management of insomnia. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65 (suppl 16):41-45.
57. Potoicchio SJ, Calderon ET, Richert J. Periodic limb movements of sleep and chronic fatigue in multiple sclerosis: correlations between diagnosis and treatment. *Neurology*, 1991; 41 (suppl 1):320.
58. Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1989; 46:676-680.
59. Amato MP, Zipoli P. Clinical management of cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of current evidence. *International MS J*, 2003; 10:72-83.s)
60. Ondo W, Romanyshyn J, Vuong KD, Lai D. Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists. *Arch Neurol*, 2004; 61 (9):1393-1397.
61. Solaro C, Uccelli MM, Guglieri P, Uccelli A, Mancardi GL. Gabapentin is effective in treating nocturnal painful spasms in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2000; 6:192-193.
62. Valiquette G, Herbert J, Maeda-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind crossover trial. *Arch Neurol*, 1996; 53:1270-1275.
63. Schwartz JR. Modafinil: new indications for wake promotion. *Expert Opin Pharmacother*, 2005; 6(1):115-129.
64. Dauvilliers Y, Carlander B, Billiard M. Narcolepsy, from Westhal to hypocretin. *Presse Med*, 2004; 33(22):1593-1600.
65. Baranski JV, Pigeau R, Dinich P, Jacobs I. Effects of modafinil on cognitive and metacognitive performance. *Hum Psychopharmacol*, 2004; 19(5):323-332.
66. Kato T, Kanbayashi T, Yamamoto K, et al. Hypersomnia and low CSF hypocretin-1 (orexin-1) concentration in a patient with multiple sclerosis showing bilateral hypothalamic lesions. *Intern Med*, 2003; 42:743-745.
67. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 72:179-183.
68. Scammel TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci*, 2000; 20:8620-8628.
69. US Modafinil in Narcolepsy Study Group. Randomised Trial of Modafinil for the Treatment of Pathological Somnolence in Narcolepsy. *Ann Neurol*, 1998; 43:88-97.
70. Sandyk R. Resolution of sleep paralysis by weak electromagnetic fields in a patient with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*, 1997; 90:145-157.

Адрес за кореспонденция:

София, 1504, Ул. "Бяло море" №8

МБАЛ "Царица Йоанна" - ЕАД, Клиника по неврология

Др. Ф. Алексиев

Тел./факс: 02/9432109

E-mail: fil-alex@hotmail.com

Обзор МОЗЪЧНИ ХИПЕРПЕРФУЗИОННИ СИНДРОМИ

И. Велчева, С. Мантарова

Катедра по неврология, МУ – София

Университетска специализирана болница по неврология и психиатрия “Свети Наум”, София

SUMMARY

CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROMES

I. Velcheva, S. Mantarova

The hyperperfusion syndromes are neurological disorders with excessive increase of the cerebral blood flow as a basic pathophysiological mechanism. They develop most often in patients with hypertensive encephalopathy and after carotid endarterectomy.

The nonspecific clinical symptoms of the cerebral hyperperfusion syndrome are diffuse pulsating or ipsilateral in carotid endarterectomy headache, vomiting, confusion, visual disturbances, epileptic seizures, focal neurological deficit. Their frequency is about 1% in the patients with hypertensive encephalopathy and up to 3% after carotid endarterectomy.

The main role in the pathogenesis of the syndrome has the impairment of the cerebral autoregulation with development of vasogenic cerebral oedema due to endothelial dysfunction of the cerebral arteries.

Among the great number of potential risk factors for cerebral hyperperfusion syndrome the most important are the preoperative decrease of the cerebral vascular reserve, the postoperative hypertension and the duration of the cerebral hyperperfusion for more than several days after the carotid surgery. High informative value about the diagnosis have the transcranial Doppler sonography and SPECT. The evaluation of the preoperative cerebral vascular reactivity can be also performed with functional MRI.

The prognosis of the cerebral hyperperfusion syndrome depends on the timely and accurate diagnosis and on the appropriate treatment with antihypertensive, antioedema and antiepileptic drugs.

РЕЗЮМЕ

Хиперперфузионните синдроми са група неврологични разстройства, при които за основен патофизиологичен механизъм се приема ексцесивното повишение на мозъчния кръвен ток. Те се развиват най-често при пациенти с хипертонична енцефалопатия и след проведена каротидна ендартеректомия.

Клиничните прояви на мозъчния хиперперфузионен синдром са неспецифични: дифузно пулсиращо или ипсилатерално при ендартеректомия главоболие, повръщане, обърканост, нарушения в зрението, епилептични пристъпи, огнищен неврологичен дефицит. Честотата им е около 1% при болните с артериална хипертония и до 3% при претърпелите ендартеректомия.

Основна роля в развитието на хиперперфузионния синдром има нарушението на мозъчната авторегулация и появата на вазогенен мозъчен оток вследствие на ендотелна дисфункция в мозъчните артерии. Най-голямо значение от големия брой описани потенциални рискови фактори за развитие на този синдром при каротидна ендартеректомия имат предоперативно намаленият мозъчносъдов резерв, постоперативната хипертония, както и данните за продължаваща повече от няколко дни хиперперфузия след оперативната интервенция.

Висока информативна стойност относно наличието на мозъчна хиперперфузия имат транскраниалната доплерова сонография и SPECT. Освен с тези методи състоянието на преоперативната съдова реактивност се оценява с функционална МРТ.

Прогнозата на мозъчния хиперперфузионен синдром зависи от навременната и точна диагноза, както и от провеждането на адекватно лечение. То се осъществява с антихипертензивни, противооточни и антиепилептични средства.

През последните години с помощта на функционални невроизобразяващи методи се оформи група неврологични разстройства, при които за основен патофизиологичен механизъм се приема ексцесивното повишение на мозъчния кръвен ток – хиперперфузионни синдроми. Най-често хиперперфузионен синдром настъпва при пациенти с хипертонична енцефалопатия (49), както и при пациенти след проведена каротидна ендартеректомия (14). Хиперперфузионен синдром може да се развие и при други заболявания, патологични състояния и интоксикации, които се съпровождат от резки промени в системното артериално налягане: еклампсия (47), остър гломерулонефрит, ренална поликистоза, първичен алдостеронизъм, хемотрансфузия, приложение на Cyclosporine A, Erythropoietin, Indinavir, прием на кокаин и други меукаменти, преизвикващи зависимост, както и при тяхното отнемане (11). Освен при каротидна ендартеректомия, хиперперфузионният синдром се среща и като усложнение на други реваскуларизационни интервенции на мозъчните съдове: каротидно стентирание (28), екстра – интракраниален байпас (2), перкутанна транслуминална ангиопластика на магистралните мозъчни артерии (48), хирургично лечение на аневризми и артерио – венозни малформации (25, 59, 30).

През 1928 год. Oppenheimer и Fishberg въвеждат термина хипертонична енцефалопатия при пациенти с малък хипертония и описват клиничните и прояви (40). Оказва се, че този синдром се развива при по – малко от 1% от болните с артериална хипертония. Проучванията при деца с хипертония показват по – голяма честота на неврологични симптоми (8,8%) и важната роля на релативното покачване на артериалното налягане в част от случаите (58). През 1981 год. Sundt et al. описват мозъчен хиперперфузионен синдром след каротидна ендартеректомия (52). Изясняването на неговите патофизиологичните механизми преминава през теориите за “синдром на луксозна перфузия” (24) през 1966 год. и за “пробив на нормалното перфузионно налягане” през 1978 год. (51), за да достигне до съвременните схващания за нарушената ендотелна функция на мозъчните съдове. Според поредицата от публикации върху честотата на този синдром, покачването на мозъчния кръвен ток над 100% спрямо изходните му стойности при пациенти след ендартеректомия е около 3% (33, 34, 42, 45, 56,).

Известно е, че мозъчната авторегулация поддържа мозъчния кръвен ток в нормални граници при стойности на артериалното налягане в диапазона 60 до 160 mmHg. При артерии с диаметър под 0,5 – 1 см се откроява ефектът на въглеродния диоксид върху мозъчните съдове. При повишаване на интравакуларното налягане пър-

воначално се включва миогенният механизъм и настъпва вазоконстрикция на малките артерии (35). Ако повишението на налягането продължи, се прибавя и невrogenната авторегулация, която се осъществява посредством симпатиковата автономна инервация в адвентицията на големите артериоли и малките артерии (6). Поради по – слабата си автономна инервация вертебро – базиларната система е по – уязвима при промени в мозъчното перфузионно налягане.

При деца платото на кривата на мозъчната авторегулация се стеснява и се измества наляво, а при пациенти с артериална хипертония то се измества надясно. Ето защо децата са по – раними при силно покачване на артериалното налягане, а възрастните с артериална хипертония – при бързото му снижаване (54).

Когато рязкото повишаване на мозъчното перфузионно налягане надмине горната граница на авторегулация на мозъчното кръвообращение настъпва „пробив“ на авторегулацията. В тези случаи повишеният кръвен ток предизвиква покачване на филтрационното налягане в капиллярите и това е една от причините за екстравазация на плазма и развитието на мозъчен оток. За развитието на вазогенен оток допринася и нарушението на кръвно – мозъчната бариера вследствие на ендотелна дисфункция. Ендотелните клетки може да се увредят при тежка артериална хипертония (49), както и при освобождаване на свободни радикали след клампиране на вътрешната каротидна артерия при каротидна ендартеректомия (15). Медиатор на нарушената авторегулация при хиперперфузионен синдром е азотният оксид, който предизвиква вазодилатация и повишение на пермеабилитета на мозъчните съдове (18). Потенциален важен фактор е рН на кръвта, както и повишената концентрация на въглероден диоксид след оперативната интервенция (41). Определяща роля в развитието на хиперперфузионен синдром при каротидна ендартеректомия има и нарушението на два рефлекса: барорецепторния, участващ в регулиране на артериалното налягане при негови резки промени (53) и тригеминоваскуларния, който взема участие в регулиране на мозъчния съдов тонус (26).

Патоморфологичните промени при хиперперфузионни синдроми свързани с малигнена хипертония и каротидна ендартеректомия са идентични – оток и хиперплазия на ендотелните клетки, екстравазация на еритроцити, петехиални кръвоизливи, фибриноидна некроза на артериоли и капилляри, тромбози и микроинфаркти (27).

Клиничните прояви на мозъчния хиперперфузионен синдром са неспецифични: дифузно пулсиращо или ипсилатерално при каротидна ендартеректомия главоболие, болка в очите или лицето, повръщане, обърканост, нарушения в зрението, огнищни епилептични пристъпи често с вторична локализация, огнищен неврологичен дефицит. По – рядко се наблюдават дизартрия, атаксия, нарушения на съня. Може да се развие и интрацеребрален или субарахноиден кръвоизлив (40, 58, 57).

Описани са голям брой потенциални фактори, допринасящи за развитието на мозъчния хиперперфузионен синдром при каротидна ендартеректомия (9,10, 17, 46, 57). Те могат да бъдат разделени на две основни групи, едната от които включва рискови фактори, свързани със заболявания, патологични състояния и терапевтични интервенции: захарен диабет, артериална хипертония, хипертензивна микроангиопатия, анамнеза за прекаран необширен мозъчен инфаркт, възраст над 72 години, скоростна (до 3мес.) контралатерална каротидна ендартеректомия, високостепенна каротидна стеноза. Другата група са предоперативни, пери- и постопера-

тивни или други фактори, свързани с промени в мозъчния кръвен ток. Важни предоперативни рискови фактори са: предоперативна хипоперфузия, дефекти в кръва на Willis, слабо развито колатерално кръвообращение, интрацеребрален синдром на откраждане, наличие на контралатерална каротидна оклузия и снижение на мозъчната вазомоторна реактивност и на мозъчния вазомоторен резерв (17). Към пери- и постоперативните рискови фактори се причисляват интраоперативно снижение на каротидното налягане под 40 mmHg, повишаване на мозъчния кръвен ток след деклампиране, системна хипертония и персистиране на хиперперфузията повече от няколко дни (9, 46). Описани са и други рискови фактори, които предизвикват промени в мозъчния кръвен ток: използването на високи дози летливи халогенни анестетици, на антикоагуланти и антиагреганти и развитието на периперативен мозъчен инфаркт. От всички тези фактори най – голямо значение за развитието на хиперперфузионен синдром имат намаленият мозъчносъдов резерв, постоперативната хипертония и продължителността на мозъчната хиперперфузия за повече от няколко дни след оперативната интервенция (57).

Диагнозата на мозъчния хиперперфузионен синдром може да се постави с помощта на различни методи: компютърна томография (КТ), магнитнорезонансна томография (МРТ), транскраниална доплерова сонография (ТДС), еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT).

Компютърната томография и конвенционалната МРТ могат да бъдат нормални или да покажат дифузен или ограничен оток на бялото мозъчно вещество, мас ефект, петехиални или масивни хеморагии, които след каротидна ендартеректомия са ипсилатерални на страната на оперативната намеса. Намереният оток на бялото мозъчно вещество обхваща предимно парието-окципиталната област (5, 14). Диагностичните възможности се разширяват при функционалните МРТ изследвания. При дифузионната МРТ се позитивират исхемични лезии, докато при перфузионната МРТ се откриват релативни интерхемисферни разлики в мозъчния кръвен ток след ендартеректомия (21).

МРТ, МРТ ангиография и контрастна динамична МРТ могат да се използват за предоперативна оценка на мозъчната съдова реактивност след провокация с acetazolamide. Подобна роля може да играе и перфузионната МРТ (23).

Транскраниалната доплерова сонография, с която се измерва скоростта на кръвния ток в средната мозъчна артерия (СМА) е достъпен и широко прилаган метод за оценка на перфузията в кръвоснабдяваната от нея област, особено като се има предвид, че диаметърът на тази артерия не се променя под действието на мозъчните авторегулаторни механизми. Следователно чрез ТДС мониториране може да се получи директна и в реално време информацията относно предоперативната хипоперфузия, мозъчната съдова реактивност, постоперативната хиперперфузия и наличието на емболи след каротидна ендартеректомия (9,10,13, 19, 22, 39, 50). Данните получени с ТДС изследвания показват, че е необходимо определено време за адаптиране на мозъчната авторегулация след каротидна ендартеректомия и че последната се стабилизира до 6 седмици след оперативната интервенция (20). При развитие на мозъчен хиперперфузионен синдром ТДС показва увеличение на скоростта на кръвния ток в СМА с около 150-300% и нормализиране на хиперперфузията при снижение на артериалното налягане (8, 20, 44). Предоперативното снижение на ско-

ростта на кръвния ток, на пулсативния индекс и на вазомоторната реактивност се свързват с постоперативна хиперперфузия, а нарастването на невросонографските показатели след деклампиране има висока чувствителност, но ниска специфичност за предсказване на продължителна хиперперфузия (9,22). Предиктивните възможности на метода за развитие на хиперперфузионен синдром се затрудняват поради възможни фалшиво позитивни резултати или отсъствие на транскраниален прозорец (9, 50).

Използването на цветно кодираната доплерова сонография с ехо контраст дава възможност да се предскаже развитието на хиперперфузионния синдром чрез определяне на отношението на преоперативната към постоперативната средна скорост на кръвния ток в СМА, което в норма е под 1,5 до четвъртия постоперативен ден. За диагностициране на хиперперфузионен синдром този ултразвуков метод има чувствителност 100% и специфичност 84% (12).

При пациенти с мозъчен хиперперфузионен синдром ЕЕГ показва неспецифични промени: дифузни бавни вълни или периодични латерализирани епилептиформни разряди, наблюдавани както при отсъствие, така и след епилептични пристъпи (43). Тези промени са неспецифични и не могат да бъдат полезни за идентифицирането на рисковите пациенти, но наличието им може да подсказва необходимостта от антиепилептично лечение (45).

SPECT е особено полезна за определяне на преоперативния вазомоторен резерв с acetazolamide, както и за наличието на мозъчна хиперперфузия (16,17, 4, 55). Установено е че персистирането на хиперперфузията, регистрирана чрез SPECT между първия и третия ден след оперативната интервенция определя пациентите като рискови. Методът има висока информативна стойност при отгиференцирането на хиперперфузия от исхемия (16, 45).

Друг високоинформативен метод за откриване на повишение на мозъчния кръвен ток при хиперперфузионен синдром е измерването на мозъчната кислородна сатурация чрез инфрачервена спектроскопия. Установена е силна линейна корелация между увеличаването на мозъчния кръвен ток и нарастването на мозъчната сатурация при стабилни мозъчна кислородна консумация и артериална кислородна сатурация. Освен това е доказано, че чувствителността и специфичността на този метод за разкриване на хиперперфузия след каротидна ендартеректомия е 100 % при съпоставяне със SPECT (37).

Окулярната пневмоплетизмография, когато показва нарастване на очулярния кръвен ток над 204 % дава информация за висок риск от мозъчен хиперперфузионен синдром (34).

Рискът от развитие на мозъчен хиперперфузионен синдром след каротидна ендартеректомия може да бъде намален чрез избор на подходящ момент за извършване на оперативната интервенция. Тя не би трябвало да се осъществява в ранния период (до 3 – 4 седмици) след прекаран мозъчен инфаркт (7), както и през първите 3 месеца след проведена контралатерална каротидна ендартеректомия (3). Значение има и типът анестезия, като с по – малък риск за развитие на хиперперфузионен синдром е общата анестезия. Проучванията върху избор на анестезия насочват към използването на изофлоран, райски газ или пропофол, който повлиява катехоламина-зависимата хипертензия, без да се променя авторегулацията или реактивността на съдовете към възлородния диоксид (32).

Уместно е пациентът да се запознае със симптомите

на мозъчния хиперперфузионен синдром (57).

При каротидна ендартеректомия се препоръчва профилактика на постисхемичната хиперперфузия посредством премедикация с edaravone, инхибитор на липидната пероксидация и на увреждането на съдовия ендотел (36).

Лечението на мозъчния хиперперфузионен синдром се осъществява с антихипертензивни, противооточни и антиепилептични средства. Независимо от произхода на хиперперфузионния синдром, рискът от неговото развитие намалява при подходящо терапевтично повлияване на повишеното артериално налягане. При хипертонична енцефалопатия се препоръчва умерено снижаване (с около 20 %) на средното артериално налягане при продължителното му мониториране, както и коригиране на причината за покачването му при възможност. Цели се снижаване на средното артериално налягане под прага на вазорегулаторния пробив, като се избягва спад на мозъчната перфузия. Използването на антихипертензивно средство трябва да се прилага венозно, да има бързо действие, кратък полуживот и малко странични ефекти. То трябва по възможност да не повлиява мозъчния кръвен ток. Тези условия ограничават приложението на натриев нитропрусид, калциеви антагонисти, ACE инхибитори и АТ II рецепторни блокери. Успешно се прилага labetalol – алфа - и бета – адренергичен антагонист, който не повлиява директно мозъчния кръвен ток, но води до снижение на мозъчното перфузионно налягане и на средното артериално налягане с около 30 % (31). Друго средство на избор е алфа 2 – адренергичния антагонист – clonidine с неговото централно симпатиколитично действие (1).

Интензивното снижаване на повишеното артериално налягане се препоръчва до възстановяване на мозъчната авторегулация. За определяне на времето на това възстановяване след ендартеректомия някои автори препоръчват проследяване на промените в мозъчния кръвен ток с ТДС (20).

За лечението на мозъчния оток се препоръчват седация, хипервентилация, лечение на високата температура, инфузия на mannitol или хипертоничен разтвор, барбитурати, като данните за приложението им при мозъчен хиперперфузионен синдром са оскъдни (38). Досега са използвани кортикостероиди и барбитурати. Антиконвулсивната терапия се препоръчва при появата на латерализации в ЕЕГ записите и при пациенти с главоболие или огнищен неврологичен дефицит, но не и с цел профилактика. Тази терапия е показана при наличието на епилептични пристъпи (45).

Антикоагулантна и антиагрегантна терапия се използва за превенция на сърдечно – съдовите усложнения. Те са противопоказани при епилептични пристъпи (42).

Прогнозата на хиперперфузионния синдром зависи от навременната и точна диагноза, както и от провеждането на адекватно лечение. Установено е, че повечето пациенти с поставена ранна диагноза и с лечение се възстановяват напълно, а около 30 % от тях които са с тежък мозъчен хиперперфузионен синдром и късно диагностицирани остават инвалидизирани. Има данни и за регистрирана 50% смъртност (29, 42).

Въпреки че са сравнително редки, хиперперфузионните синдроми представляват сериозно усложнение на каротидната ендартеректомия и на редица патологични състояния, свързани с нарушение на мозъчната авторегулация. Редица въпроси относно тяхната патфизиология, рисковите фактори за развитието им и прилаганото лечение подлежат на по-нататъшно изясняване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn S.S., Marcus D.R., Moore W.S. Post – carotid endarterectomy hypertension: association with elevated cranial norepinephrine. *Vasc. Surg.*, 1989, 9, 351 – 60.
2. Ammar A.D. Seizures following subclavian – carotid bypass. *J. Vasc. Surg.*, 1987, 5, 483 -85
3. Asher E., Merkevich N., Schutzer R. W., Kallakuri S. Jacob T., Hingorani A. P. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy; predictive factors and hemodynamic Changes. *J. Vasc. Surg.*, 2003, 37, 769 -77.
4. Baker C.J., Mayer S A., Prestigiacomo C.J., Van Heertum R.L., Solomon R.A. Diagnosis and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy with single - photon emission computed tomography; case report . *Neurosurgery*, 1998, 43, 157 – 60.
5. Baptista M.V., Maeder P., Dewarrat A., Bogousslavsky J. Conflicting images. *Lancet*, 1998, 351, 414.
6. Beausang – Linder M., Bill A. Cerebral circulation in acute arterial hypertension – protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol. Scand.*, 1981, 111, 193 - 99.
7. Bernstein M., Fleming J. F., Deck J. H. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy: a case of cerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, 1984, 15, 50 - 56.
8. Chambers B.M., Smidt V., Koh P. Hyperperfusion post – endarterectomy. *Cerebrovasc. Dis.*, 1994, 4, 32 – 37
9. Dalman J.E., Beenackers I.C., Moll F.L., Leusink J.A., Ackerstaff R.G. Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy help to identify patient at risk of postoperative hyperperfusion. *Eur. J. Endovasc. Surg.*, 1999, 18, 222 -27.
10. De Borst G.J., Mol F.L., Van de Pavoordt H.D., Mauser H.W., Kelder J. C., Ackerstaff R. G. Stroke from carotid endarterectomy: when and how to reduce perioperative stroke rate? *J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2001, 21, 484 – 89.
11. Feske S.K. Hyperperfusion syndromes. *Continuum*, 2005, 1, 91 – 108.
12. Fujimoto S., Toyoda K., Inoue T., et al. Diagnostic impact of transcranial color coded real – time sonography with echo contrast agents for hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *Stroke*, 2004, 35, 1852 – 56.
13. Halliday A., Mansfield A., Marro J., et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patient without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 363, 1491 – 502.
14. Harrison P. b., Wong M. J., Belzberg A., Holden J. Hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: CT changes. *Neuroradiology*, 1991, 33, 106 -10.
15. Holm J., Nilsson U., Waters N., Waters S., Jonsson O. Production of free radicals measured by spin trapping during operation for stenosis of the carotid artery. *Eur. J. Surg.*, 2001, 167, 4 -9.
16. Hosoda K., Kawaguchi T., Ishii K., et al. Prediction of hyperperfusion after carotid endarterectomy by brain SPECT analysis with semiquantitative statistical mapping method. *Stroke*, 2003, 34, 1187 – 93.
17. Hosoda K., Kawaguchi T., Shibata Y., et al. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*, 2001, 32, 1567 -73.
18. Janigro D., West G.A., Nguyen T.S., Winn H.R. Regulation of blood – brain barrier endothelial cells by nitric oxide. *Circ. Res.*, 1994, 75, 528 – 38.
19. Jansen C., Sprengers A.M., Moll F.L., et al. Prediction of intracerebral haemorrhage after carotid endarterectomy by clinical criteria and intraoperative transcranial Doppler monitoring. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1994, 8, 303 - 08.
20. Jorgensen L.G., Schroeder T.V., Defective cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1993, 7, 370 -379.
21. Karapanayiotides T., Meuli R., Devuyt G., et al. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke*, 2005, 36, 21 – 26.
22. Keunen R., Nijmeijer H.W., Tavy D., et al. An observational study of pre – operative transcranial Doppler examination to predict cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomies. *Neurol. Res.*, 2001, 23, 593 -98.
23. Kleinschmidt A., Steinmetz H., Sitzer m., Merboldt K.D., Frahm J. Magnetic resonance imaging of regional cerebral blood oxygenation changes under acetazolamide in carotid occlusive disease. *Stroke*, 1995, 26, 106 – 110.
24. Lassen N. A. The luxury - perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet*, 1966, 2, 1113 – 15.
25. Liu A.Y., Do H.M., Albers G.W., Lopez J.R., Steinberg G.K., Marks M.P. Hyperperfusion syndrome with hemorrhage after angioplasty for middle cerebral artery stenosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2001, 22, 1597 – 601.
26. Macfarlane R., Moskowitz M.A. Sakas D.E., Tasmemiroglu E., Wei E.P., Kontos H.A. The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperperfusion syndrome. *J. Neurosurg.*, 1991, 75, 845 – 55
27. Mansoor G.A., White W.B., Grunnet M., Ruby S.T. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy associated with ipsilateral fibrinoid necrosis: a consequence of the hyperperfusion syndrome? *J. Vasc. Surg.*, 1996, 23, 147 -51.
28. McCabe D.J., Brown M.M., Clifton A. Fatal cerebral reperfusion hemorrhage after carotid stenting. *Stroke*, 1999, 30, 2483 – 86
29. Meyers P. M., Higashida R. T., Phatouros C. C., et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after percutaneous transluminal stenting of the craniocervical arteries. *Neurosurgery*, 2000, 47, 335 – 43.
30. Mukarami H., Inaba M., Nakamura A., Ushioda T. Ipsilateral hyperperfusion after neck clipping of a giant internal carotid artery aneurysm: case report. *J. Neurosurg.*, 2002, 97, 1233 – 36.
31. Muzzi D. A., Black S., Losasso T. J., Cucchiara R, F. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth. Analg.*, 1990, 70, 68 -71.
32. Myburgh J.A., Upton R.N., Grant C., Mertinez A. The effect of infusions of adrenaline, noradrenaline and dopamine on cerebral autoregulation under propofol anaesthesia in an ovine model. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, 817 -24.
33. Naylor A.R., Evans J., Thompson M.M., et al. Seizures after carotid endarterectomy: hyperperfusion, dysautoregulation or hypertensive encephalopathy? *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 2003, 26, 39 – 44.
34. Nicholas G.G., Hashemi H., Gee W., Reed J.F. 3rd. The cerebral hyperperfusion syndrome: diagnostic value of ocular pneumocephalography. *J. vasc. Surg.*, 1993, 17,690 -695.
35. Ngai A.C., Winn H.R. Modulation of cerebral arteriolar diameter by intraluminal flow and pressure. *Circ. Res.*, 1995, 77, 832 – 40.
36. Ogasawara K., Inoue T., Kobayashi M., Endo H., Fukuda T., Ogawa A. Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Neurosurgery*, 2004, 55, 1060 - 67
37. Ogasawara K., Konno H., Yukawa H., Endo H., Inoue T., Ogawa A. Transcranial regional cerebral oxygen saturation monitoring during carotid endarterectomy as a predictor of postoperative hyperperfusion. *Neurosurgery*, 2003, 53, 309 – 14.
38. Ogasawara K., Yukawa H., Kobayashi M., et al. Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single - photon emission computerized tomography scanning. *J. Neurosurg*, 2003, 99, 504 -510.
39. Orosz L. Fulesdi B., Hoksbergen A., et al. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusion. *Surg. Neurol.*, 2002, 57, 339 -39.
40. Oppenheimer B. S., Fishberg A. M., Hypertensive encephalopathy. *Arch. Inter. Med.*, 1928 41, 264 -278.
41. Patel R.L., Turtle M.R., Chambers D.J. Newman S., Venn G.E. Hyperperfusion and cerebral dysfunction: effect of differing acid – base management during cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardithorac. Surg.*, 1993, 7, 457 – 63.
42. Piepgras D.G.,Morgan M.K., Sundt T.M. Jr., Yanagihara T., Mussman L.M., Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J. Neurosurg*, 1988, 68, 532 – 36.
43. Pinkerto J. a. Jr. EEG as a criterion for shunt need in carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg.*, 2002, 16, 756 -61.
44. Powers A.D., Smith R.R. Hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: a transcranial Doppler evaluation. *Neurosurgery*, 1990, 26, 56 -59.
45. Reigel M.M., Hollier L.H., Sundt T.M. Jr., Piepgras D.G., Sharbrough F.W., Cherry K.J. Cerebral hyperperfusion syndrome: a case of neurologic dysfunction after carotid endarterectomy. *J. vasc. Surg.*, 1987, 5, 628 -34.
46. Sbarigia E., Speziale F., Giannoni M.F., Colonna M., Panico M.A., Fiorani P. Post - carotid endarterectomy hyperperfusion syndrome: preliminary observation for identifying at risk patients by transcranial Doppler sonography and the acetazolamide test. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1993, 7, 252 – 56.
47. Schaefer P.W. Buananno F.S., Gonzalez R.G., Schwamm L. H. Diffusion – weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke*, 1997, 28, 1082 – 1085.
48. Schoser B. G., Heesen C., Eckret B., Thie A., Cerebral hyperperfusion injury after percutaneous transluminal angioplasty of extracranial arteries. *J. Neurol.*, 1997, 244, 101 – 04.
49. Schwartz R.B. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurol.*, 2002, 8 22 – 34.
50. Spencer M.P. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke*, 1997, 28,685 – 91
51. Spetzler R.F., Wilson C.B., Weinstein P., Mehdorn M., Townsend J., Telles D. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin. Neurosurg.*, 1978, 25, 651 – 72.
52. Sundt T.M. Jr., Sharbrough F.W., Piepgras D.G., Kearns T.P., Messick J.M. Jr., O'Fallon W.M. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: its results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin. Proc.*, 1981, 56, 533 -543
53. Timmers HJ.L.M., Wieling W., Karemaker J.M., Lenders J.W. Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension. *Neth. J. Med.*, 2004, 62, 151 – 55.
54. Tyszczuk L., Meek J., Elwell C., Wyatt J.S. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics*, 1998, 102, 337 -341.
55. Tran Dinh Y.R., Ille O., Guichard J.P., Haguenuau M., Seylaz J. Cerebral postschismic hyperperfusion assessed by Xenon-133 SPECT. *J. Nucl. Med.*, 1997, 38, 602 -07.
56. Wagner W.H., Cossman D.V., Farber A. Levin P.M., Cohen J.L. Hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg.*, 2005, 19, 479 – 486.
57. Walter N. K. A van Mook et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet*, 2005, 12, 877 – 88.
58. Wright R.R., Mathews K.D. Hypertensive encephalopathy in childhood. *J. Child. Neurol.*, 1996, 11,193 -196.
59. Young W.L., Solomon R.A., Prohrovnik I., Ornstein E., Weinstein J., Stein B. M. 133 Xe blood flow monitoring during intraoperative malformation resection: a case of intraoperative hyperperfusion with subsequent brain swelling. *Neurosurgery*, 1988, 22, 765 – 69.

Адрес за кореспонденция:

София

ул. Любен Русев 1

Доц. И. Велчева

Университетска специализирана

болница по неврология

и психиатрия “Свети Наум”, София

e-mail: ivelcheva@yahoo.com

Оригинална статия

ЕФЕКТ НА КАРБАМАЗЕПИН И ВАЛПРОАТ ВЪРХУ ПАМЕТ И ВНИМАНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

Р. Велizarова, А. Трайков

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

SUMMARY

EFFECTS OF CARBAMAZEPINE AND VALPROATE ON MEMORY AND ATTENTION IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY

R. Velizarova, L. Traykov

Carbamazepine (CBZ) and valproate (VPA) are well established antiepileptic drugs, widely used of treatment of partial and secondary generalized seizures. VPA is also effective against idiopathic generalized epilepsy. Some studies detect impairments of memory and attention in patients with CBZ and VPA.

PURPOSE: To investigate the effects of carbamazepine and valproate on memory and attention in patients with focal epilepsy.

METHODS: We investigated 44 patients (27 on CBZ and 17 on VPA) with complex partial or secondarily generalized seizures as compared with 30 normal controls. The study groups were closely matched in terms of age and education. All subjects were assessed by means of a neuropsychological battery designed to measure memory (Digit Span-forward, Word List Memory Test and Copying Figure Test) and attention (Cancellation Test, Digit Span-backward, Trail Making Test-A and Stroop Test)

RESULTS: Patients with CBZ had a significantly worse scores than the normal controls on short-term memory: Digit span-forward (respectively 5.8 ± 1.0 v/s 6.4 ± 0.88 , $p < 0.05$) and Word List Memory Test (respectively 7.03 ± 1.14 v/s 7.66 ± 0.8 , $p < 0.05$). They have not any disturbances with respect to long-term memory and attention. The patients with VPA present a lack of significant differences concerning all the tests applied.

Conclusion: Antiepileptic drugs are one of the main factors affecting the cognitive function in epileptic patients. The obtained results suggest that CBZ and VPA do not influence any aspects of attention, but CBZ has a small negative effect on short-term memory.

KEY WORDS: focal epilepsy, cognitive functions, memory, attention, carbamazepine, valproate.

РЕЗЮМЕ

Карбамазепинът (CBZ) и валпроатът (VPA) са установени противоепилептични медикаменти, широко използвани за лечение на парциални и вторично генерализирани припадъци, а валпроатът и за идиопатични генерализирани епилепсии. Някои проучвания върху когнитивния им ефект дават данни за засягане на паметовите функции и вниманието.

ЦЕЛ: Изследване ефекта на CBZ и VPA върху паметта и вниманието на пациенти с криптогенна фокална епилепсия.

МЕТОДИ: В проучването са включени 44 болни (27 с CBZ и 17 с VPA) с фокална епилепсия. Паметта е изследвана с: Digit Span (forward), Word List Memory Test и Copying Figure Test. Нарушенията в насоченото и разпределено селективно внимание са изследвани с Cancellation Test, Digit Span (backward), Trail Making Test-A и Stroop Test. Резултатите на групата болни са сравнени с тези на съответна по възраст, пол и образователен ценз, контролна група здрави лица.

РЕЗУЛТАТИ: Пациентите с CBZ имат значимо по-ниски резултати от контролите при изследването на краткосрочната памет-Digit span forward (съответно 5.8 ± 1.0 спрямо 6.4 ± 0.88 , $p < 0.05$) и свободното непосредствено припомняне (7.03 ± 1.14 спрямо 7.66 ± 0.8 , $p < 0.05$), но нямат нарушения в тестовете, оценяващи дългосрочната памет и вниманието. Пациентите с VPA не показват статистически значими разлики в сравнение с контролите за всички приложени тестове. Не се установяват статистически значимости при сравняването на резултатите на двете групи болни помежду им.

ОБСЪЖДАНЕ: Антиконвулсивното лечение е един от основните фактори, повлияващи когницията при болните с епилепсия. Данните от нашето проучване показват, че CBZ и VPA не повлияват аспектите на вниманието, а по отношение на паметовите функции, CBZ леко подтиска само краткосрочната памет.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: фокална епилепсия, когнитивни функции, памет, внимание, карбамазепин, валпроат.

ВЪВЕДЕНИЕ

Пациентите с епилепсия са изложени на нарастващ риск от когнитивен дефицит под влияние на множество сложно взаимодействащи си и наслаждаващи се фактори, сред които важно място заема антиконвулсивното лечение (7).

Антиепилептичните медикаменти (АЕМ), наред с подтискане на абнормните разряди, подтискат и променят нормалната невронална активност и интерневронните взаимоотношения. Теоритично всички АЕМ могат да увредят когницията, но в каква степен и преимуществено кои когнитивни области, е все още неясно.

Наличните в литературата данни за когнитивните ефекти на класичните АЕМ са твърде противоречиви, а в редица случаи и неприемливи поради сериозните им методологични пропуски (1).

От класичните АЕМ, с най-широко приложение в клиничната практика са карбамазепин (CBZ) и валпроат (VPA). Данните за тях са твърде разнопосочни - от значително по-добър когнитивен профил в сравнение с останалите стари АЕМ, до психомоторно забавяне или липса на разлики (2, 5, 12). Считани за златен стандарт в лечението на парциални и генерализирани епилепсии, CBZ и VPA са база за отчитане на клиничната ефективност на новите АЕМ. Превъзходството на новите и по-малко странични прояви в сравнение със старите АЕМ, което прави особено актуален въпроса за изследването и уточняването на когнитивните ефекти на CBZ и VPA.

Различните аспекти на паметта и вниманието често се намират засегнати при психометричните изследвания на епилептично болните лекувани с различни АЕМ, в това число и с CBZ и VPA (3, 5, 8, 9, 10, 11).

Целта на настоящото проучване е изследване паметовите функции и вниманието при болни с фокална епилепсия на продължителна монотерапия с CBZ или VPA.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследването е проведено при 44 болни (27 на лечение с CBZ и 17-с VPA) с идиопатична или криптогенна фокална епилепсия, амбулаторно лекувани към Неврологичната клиника на УМБАЛ “Александровска”.

При подбора на болните са използвани следните критерии за включване: прости или комплексни парциални припадъци с или без вторична генерализация; монотерапия с CBZ или VPA повече от шест месеца; възраст- от 16 до 55 г.; нормален неврологичен статус; давност на епилепсията повече от една година; нормална компютърна или магнитно резонансна томография.

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

С цел сравняване резултатите на болните, в проучването са включени и 30 клинично здрави лица, които отговарят по възраст, пол и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично, психиатрично или соматично заболяване. Всички са с нормални за възрастта електроенцефалограми (ЕЕГ).

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

Нарушенията в насоченото и разпределено селективно внимание са изследвани с: Cancellation Test, Digit Span (backward), Trail Making Test – A (TMT-A), при който се оценява времето за изпълнение на теста; Stroop Test, при който се прави оценка на броя правилно прочетени думи за 45 sec в третата част на теста.

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

РЕЗУЛТАТИ

Демографските характеристики и MMSE на включените групи са представени на таблица 1.

Табл. 1: Демографска характеристика и MMSE на включените групи

Параметри	Контроли	CBZ	VPA
Възраст	31.0 ±10.9	29.6 ±11,3	26.3 + 6.7
Образование	11.7 ± 2.3	12.3± 1.8	11.8± 1.5
Пол (м/ж)	13/17	11/16	4/13
MMSE	29.1 + 1.1	28.9 + 1.3	29.2 + 0.9

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

Не се установяват значими разлики между групите по отношение на възрастта, образователния ценз и стойностите на MMS.

Клиничната характеристика на пациентите с епилепсия е представена на таблица 2.

В двете групи преобладава процента на болните с вторично генерализирани припадъци. Пациентите с VPA

Табл.2 Клинична характеристика на пациентите с CBZ и VPA.

Клинични параметри	Пациенти с CBZ	Пациенти с VPA
Вид на припадъците- ПП/ВГТКП (%)	9/18 (33/67)	3/14 (18/82)
Давност на епилепсията (год.)	1-20 (ср. 6.85)	3-27 (ср. 8.5)
Честота на ПП последната год. (бр./месечно)	0.1-4 (ср. 0.8)	0.1-8 (ср. 3.2)
Честота на ВГТКП последната год. (бр./месечно)	0.1-2 (ср. 0.3)	0.1-1 (ср. 0.5)
Продължителност на лечението с CBZ/VPA (год.)	ср. 3.5	ср. 2.0
Дози (mg/d)	300-900 (ср. 518.5)	500-1500 (ср. 959.7)
Плазмени нива (CBZ-mg/l; VPA-µmol/l)	19.0	469.4
ЕЕГ:	11(41%)/16(59%)	5(29%)/12(71%)
Нормална/фокални абнормности – бр. болни (%)		
ПП- парциални припадъци; ВГТКП-вторично генерализирани тонично-клонични припадъци; CBZ-карбамазепин; VPA-валпроат.		

са с по-голяма продължителност на епилепсията и по-чести ПП от тези с CBZ. И в двете групи болните са лекувани с оптимални дози АЕМ, а изследваните плазмени нива са в терапевтични граници. ЕЕГ изследванията показват по-голям процент фокални абнормности (71%) при болните с VPA в сравнение с тази на CBZ (59%).

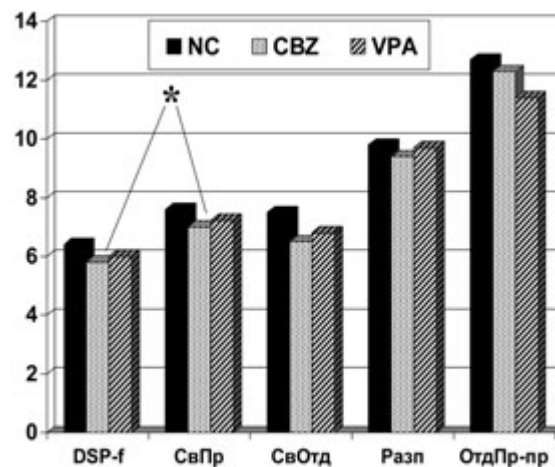
Резултатите от изследването на различните аспекти на вниманието при болните с CBZ, VPA и при здравите контроли са представени на таблица 3. Анализирането на данните с t-test не показва значими разлики по от-

Табл. 3. Резултати от тестовете за изследване на внимание

Тест	NC	CBZ	VPA
Digit Span (backward)	5.29 + 1.13	4.92 + 1.05	5.29 + 1.1
Cancellation E	222.37 + 54.99	221.07 + 61.36	219.05 + 36.98
Cancellation O	153.44 + 33.99	156.42 + 50.02	179.58 + 36.3
TMT-A	43.66 + 13.93	49.88 + 14.86	51.88 + 16.19
Stroop 3	44.92 + 9.17	43.23 + 11.26	42.41 + 5.54

Данните са средни аритметични ±SD.

ношение на използваните неврофизиологични тестове.



Забележка: DSP-f-Digit span forward; СвПр-свободно непосредствено припомняне; СвОтд-свободно отдалечено припомняне; Разп-разпознаване; ОтдПр-пр-свободно отдалечено припомняне на конструктивен прагматик; *p<0.05

Фигура 1. Резултати от изследване на памет при пациенти с фокална епилепсия лекуващи се с CBZ и VPA, и сравнение с контролна група здрави лица.

При изследване на паметовите функции, анализът показва, че пациентите с СВЗ имат значимо по-лошо представяне в сравнение с контролната група за краткосрочната памет, изследвана с WLMТ и Digit span forward (фигура 1). Същата група болни няма нарушения в местовите, оценяващи дългосрочната памет.

Пациентите с VPA не показват статистически значими разлики с контролите за всички приложени тестове.

При сравняването на резултатите на двете групи болни помежду им, както по отношение на вниманието, така и на паметта, не се установяват значими разлики.

ОБСЪЖДАНЕ

Пациентите с СВЗ показват леко нарушение в краткосрочната памет, докато отдалеченото припомняне във вербалната и невербална модалности, разпознаването и вниманието остават незасегнати. За разлика от тях болните с VPA нямат отклонения във всички приложени тестове.

Подборът на болните да принадлежат към форми на епилепсия, несвързани с определена невропатология, дава възможност да се оцени ефекта на СВЗ и VPA върху паметовите функции и вниманието при съобразяване единствено с вида и честотата на припадъците.

Липсата на съществени разлики между отделните групи по отношение на възраст, образователен ценз и общо когнитивно функциониране (MMSE) не дава основание да обсъждаме влиянието на тези фактори върху невропсихологичното представяне на болните.

Анализът на клиничните променливи на двете групи болни показва по-голяма давност и относително по-тежко протичане на заболяването при пациентите с VPA, без да се отрази на техните паметови функции и внимание.

Малко са проучванията съпоставящи когнитивните ефекти на СВЗ и VPA (4, 5, 10). При изследване на болни без припадъци, преди прекратяване на лечението им, Gallassi и съавт. (1992) установяват по-ниска успеваемост при лечение с VPA по отношение на памет и зрително-моторна функция, в сравнение с СВЗ. Prevey ML и съавт. (1996) не намират разлики в паметовите функции и вниманието при болни с новооткрита епилепсия, шест и 12 месеца след лечение с СВЗ и VPA.

Нашите резултати се доближават до съобщените от Fosythe I и съавт (1991), които регистрират засягане на паметта от СВЗ и липса на ефект от VPA при деца с новооткрита епилепсия.

Парциалните припадъци възникват от един абнормен фокус или от агрегат абнормно възбудими неврони в мозъчни региони с нисък праг на гърчова готовност и голямо предразположение към припадъци. Такива региони

са моторният кортекс, лимбичната система и особено темпоралния лоб с неговите нуклеарни агрегати-амигдалата и хипокампа (6). Фокалната активност може бързо да генерализира в резултат на кортикофугална пропация до мозъчно-стволовите ядра и до контралатералния кортекс чрез транскалозалните и кортикоталамични проекции.

Паметта и вниманието, като разпределени когнитивни функции, зависят от интегративната активност на лимбичните структури и на ретикуларната активизираща система, което ги прави особено раними от епилептиформната фокална и генерализирана активност. Тяхното засягане води до смущения в изграждането и поддържането на важни за качеството на живота и социалната адаптация дейности и умения, като обучение, професия, спорт, шофиране и др.

АЕМ с неселективния си антиексцитаторен ефект са потенциален допълнителен увреждащ паметта и вниманието фактор. Получените от нашето проучване данни показват, че СВЗ и VPA не повлияват аспектите на вниманието, а по отношение на паметовите функции, СВЗ леко подтиска само краткосрочната памет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldenkamp AP. Effects of Antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001, 42(suppl 1):46-49.
2. Calandre EP, Dominguez-Granados R, Gomez-Rubio M, et al. Cognitive effects of long-term treatment with Phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand* 1990;81:504-6.
3. Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994;35:381-90.
4. Forsythe I, Butler R, Berg I, et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:524-34.
5. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992;33(suppl 6):41-4.
6. Glaser GH. Historical perspectives and future directions. In: *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Williams & Wilkins, 1996, 3-8.
7. Kwan, P., Brodie, MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, 357, 2001, 216-22.
8. Meador KLM, Loring DW, Allen ME, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. *Neurology* 1991;41:1537-40.
9. Meador KLM, Loring DW, Abney OL, et al. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia* 1993;34:153-7.
10. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, et al. Effect of valproate on cognitive function: comparison with carbamazepine: the Department of Veterans Affairs Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53:1008-16.
11. Thompson PJ, Trimble MR. Sodium valproate and cognitive functioning in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:819-24.
12. Vining EP, Mellits ED, Dorsen MM, et al. Psychological and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics* 1987;80:165-74.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Реана Велizarова

Неврологична клиника, УМБАЛ "Александровска"

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

тел: 02/92 30 671

e-mail: reana_velizarova@yahoo.co.uk

Оригинална статия

КОГНИТИВЕН ЕФЕКТ НА ЛАМОТРИЖИН ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

Р. Велizarова, Л. Трайков, М. Райчева

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

SUMMARY

Cognitive EFFECT OF LAMOTRIGINE in patients with Focal epilepsy

R. Velizarova, L. Traykov, M. Raycheva

Lamotrigine (LTG) is a new generation anticonvulsant effective mainly against partial, secondary generalized seizures and some idiopathic generalized epilepsy. There are a small number of limited and inconsistent dates concerning its cognitive profile.

The aim of this study is to investigate the pattern of cognitive disturbances and quality of life in a group of adult patients with focal epilepsy treated with Lamotrigine.

We investigated 20 patients with complex partial or secondarily generalized seizures (MMSE = 28.55) as compared with 30 normal controls (MMSE = 29.18). The study groups were closely matched in terms of age and education. All subjects were assessed by means of a comprehensive neuropsychological battery designed to measure reaction time, memory, attention, naming, praxis and executive functions. The quality of life was investigated with Side Effect and Life Satisfaction Scale.

Patients with epilepsy had a significantly worse scores than the normal controls on episodic verbal memory (respectively 6.77 ± 1.0 v/s 7.66 ± 0.8 , $p < 0,001$), literal verbal fluency (12.33 ± 4.6 v/s 15.81 ± 3.5 , $p < 0.05$) and naming (BNT) (14.11 ± 5 v/s 14.81 ± 0.3 , $p < 0.05$). There is a lack of significant differences with respect to all the rest of tests and scales.

Cognitive disturbances in epilepsy are consequence of a range of multifaceted and overlapping influences. The antiepileptic treatment plays especially important role. The obtained dates suggest that Lamotrigine is very well tolerated anticonvulsive drug with minimum negative cognitive effect and favorable impact upon the quality of life in long-term treated patients with focal epilepsy.

KEY WORDS: focal epilepsy, cognitive functions, memory, language, executive functions, naming.

РЕЗЮМЕ

Ламотрижинът (LTG) е нова генерация антиконвулсант, ефективен главно срещу парциални, вторично генерализирани припадъци и при някои форми на идиопатичната генерализирана епилепсия. Ограничени и непълни са наличните данни за когнитивния му профил.

Целта на настоящото проучване е да се изследва когнитивното функциониране и субективната оценка за когниция и удовлетвореност при болни с фокална епилепсия, лекувани с LTG.

Изследвани са 20 болни с комплексни парциални припадъци с или без вторична генерализация лекувани повече от една година с LTG в терапевтични дози (средно 190 мг/дн). Всички участници в проучването са оценени с невропсихологична батерия предназначена да измерва вербална и невербална памет, внимание, реакционно време, назоваване, конструктивен праксис и екзекутивни функции. Приложена е и субективна самооценъчна скала за невротоксичност и качество на живот- Side Effect and Life Satisfaction Scale. Резултатите на групата бол-

ни са сравнени с тези на съответна по възраст, пол и образователен ценз контролна група здрави лица.

Пациентите с епилепсия показват значимо по-лоши резултати от контролната група в тестовете за епизодична вербална памет (съответно 6.77 ± 1.0 спрямо 7.66 ± 0.8 , $p < 0,001$), литерална вербална флуидност (12.33 ± 4.6 спрямо 15.81 ± 3.5 , $p < 0.05$) и назоваване (BNT) (14.11 ± 1.5 спрямо 14.81 ± 0.3 , $p < 0.05$). Не се установяват значими разлики по отношение на останалите тестове и скали.

Сред множеството фактори, влияещи върху когнитивните функции на пациентите с епилепсия, особено важна е ролята на антиконвулсивното лечение. Получените от нас данни показват, че LTG е много добре толериран антиконвулсант с минимален негативен когнитивен ефект и благоприятно въздействие върху качеството на живот на болните с фокална епилепсия при продължително лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: фокална епилепсия, когнитивни функции, памет, реч, екзекутивни функции.

ВЪВЕДЕНИЕ

Антиепилептичните медикаменти (АЕМ) редуцират честотата и тежестта на епилептичните припадъци, с което оказват потенциално благоприятен ефект върху когнитивните функции и поведението на пациентите с епилепсия. Двата процеса, обаче, иктогенеза и когниция са тясно свързани, те се медиатират от невроналната възбудимост. Ето защо повечето АЕМ наред с подтискане на абнормните разряди, подтискат и променят нормалната невронална активност и интерневронни взаимоотношения, което може да доведе до нежелани когнитивни последици (7).

Познаването на генуинния неблагоприятен когнитивен ефект на АЕМ има голяма практическа стойност при съобразяване на индивидуалния терапевтичен подход с отношението риск : полза от провежданото лечение.

Всички АЕМ могат да увредят когницията, като този ефект се счита за леко до умерено изразен. Епилепсията, като хронично състояние изисква продължително медикаментозно лечение с реална възможност за мултиплициране във времето на странични ефекти на АЕМ.

Ламотрижинът (3,5-diamino-6-[2,3-dichlorophenyl]-1,2,4triazine, Lamictal, LTG) е нова генерация антиконвулсант, ефективен главно срещу парциални и вторично генерализирани припадъци, но също и при някои форми на идиопатичната генерализирана епилепсия. Ламотрижин блокира волтаж-зависимите натриеви канали, в резултат на което инхибира освобождаването на глутамат.

Съгласно наличните данни LTG се характеризира с добра поносимост и благоприятен когнитивен профил при лечение на възрастни и деца. В повечето проучвания, обаче, сроковете на проследяване са кратки, а приложените дози LTG относително ниски, което ги отдалечава от реалната клинична ситуация и поставя под съмнение получените резултати.

В други случаи изследваните пациенти са с резистентна епилепсия и включването на LTG се асоциира с редукция на икталната им и интериктална епилептиформна активност. Това логично подобрява когнитивното представяне на болните, но затруднява обективизирането на самостоятелния когнитивен ефект на LTG.

Индивидуалната преценка на пациентите за тяхното когнитивно, социално и емоционално функциониране често пъти е доста по-различна от тази на лекуващите лекари. Приложението на психометрични тестове дава представа за влиянието на епилепсията и АЕМ върху когнитивните функции, но не може да отрази трудностите, които пациентите изпитват в ежедневието си.

Липсват достатъчно консистентни сравнителни данни за обективно установената когнитивна функция и субективното усещане на пациентите с епилепсия.

Целта на настоящото проучване е да се изследва когнитивното функциониране на болни с компенсирани фокална епилепсия, лекуващи се с LTG и да се съпостави със субективната им оценка за когниция и качество на живот.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследването е проведено при 20 болни с идиопатична или криптогенна фокална епилепсия, амбулаторно лекувани към Неврологичната клиника на УМБАЛ "Александровска".

При подбора на болните са използвани следните критерии за включване: -прости или комплексни парциални припадъци с или без вторична генерализация; монотерапия с LTG повече от една година; възраст- от 16 до 55 г.; нормален неврологичен статус; давност на епилепсията повече от три години; липса на припадъци през последната година; нормална компютърна или магнитно резонансна томография.

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

С цел сравняване резултатите на болните, в проучването са включени и 30 клинично здрави лица, които отговарят по възраст, пол и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично, психиатрично или соматично заболяване. Всички са с нормални за възрастта електроенцефалограми (ЕЕГ).

Когнитивните функции при болните с епилепсия и групата от здрави контроли са оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Общият когнитивен капацитет е изследван с Mini Mental State Examination (MMSE). Паметта е изследвана с: Digit Span (forward) от Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), за оценка съответно на краткосрочната памет; Word List Memory Test (WLMT) за оценка на дългосрочна вербална епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне и разпознаването и Copying Figure Test (свободно припомняне) за оценка на дългосрочната невербална памет. Нарушенията във вниманието и езекутивните функции са изследвани с: Cancellation Test, Trail Making Test – A (TMT-A) и B (TMT-B), при които се оценява времето за изпълнение на теста; Stroop Test, при който се прави оценка на броя правилно прочетени думи за 45 sec в третата част на теста; Verbal Fluency (буква М) и

Verbal Fluency (категория- животни) при които се оценява броят на генерираните думи за 1 мин.; Digit Symbol Test (субтест от WAIS), при който се оценява броя на правилно нанесените символи за определено време (90 sec). Назоваването е оценявано с Boston Naming Test. За изследване на праксиса е използван Copying Figure Test. Измервано е и реакционно време в msec на зрителен стимул чрез компютърна програма SuperLab, продукт на Cedrus Corporation-USA.

Субективна оценка за невротоксичност и качество на живот - използвана е скалата Side Effect and Life Satisfaction Scale (SEALS) състояща се от 38 въпроса разпределени в 5 субскали-когниция, дисфория, тревожност, умора и темперамент или раздразнителност.

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

РЕЗУЛТАТИ

Демографските характеристики и MMSE на включените групи са представени на таблица 1.

Табл. 1: Демографска характеристика и MMSE на включените групи

	Контроли	Болни
Възраст	29,86 ± 11,25	27,45 ± 11,62
Образование	12.26	11.26
Пол (м/ж)	13/17	11/9
MMSE	29.18 ± 1.17	28.55 ± 1.09

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

Не се установяват значими разлики между групите по отношение на възрастта, образователния ценз и стойностите на MMSE.

Клиничната характеристика на пациентите с епилепсия е представена на таблица 2. Преобладава процента на болните с вторично генерализирани припадъци (90%). В повечето случаи се касае за фокална епилепсия с голяма давност, компенсирана след продължително лечение с оптимални дози LTG, осигуряващи плазмени нива в терапевтични граници. ЕЕГ изследванията са нормални при 70% от болните. С фокални абнормности (темпорална локализация-4 и фронтална локализация-2) са само 6 (30%) болни.

Табл.2 Клинична характеристика на пациентите с LTG.

Клинични параметри	Пациенти с LTG
Вид на припадъците- КПП/ВГТКП (%)	2/18 (10/90)
Давност на епилепсията (год.)	3-18 (ср. 8.8)
Честота на припадъците през последната година	0
Лечение с LTG (год.)	1-7 (ср. 3.7)
Дози на LTG (mg/d)	100-300 (ср. 190)
Плазмени нива на LTG (mg/l)	1.5-9.5 (ср. 4.47)
ЕЕГ:	
Нормална/фокални абнормности – бр. болни (%)	14/6 (70/30)

КПП-комплексни парциални припадъци; ВГТКП-вторично генерализирани тонично-клонични припадъци; LTG-ламотрижин.

Резултатите от изследването на внимание и езекутивни функции, праксис, краткосрочна и невербална памет, реакционно време и SEALS при болните с LTG и при здравите контроли са представени на таблица 3. Анализиранието на тези данни с t-test не показва значими разлики

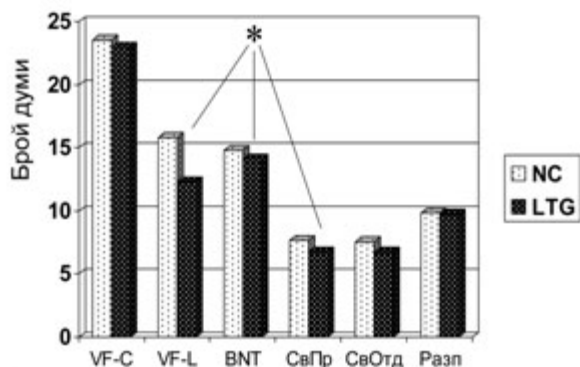
ки в сравнение със здравите контроли.

Табл. 3. Резултатите от изследването на внимание и екзекутивни функции, праксис, краткосрочна и невербална памет, реакционно време и SEALS

Тест	Контроли	Болни
Digit Symbol Test	54.48 ± 11.3	52.05 ± 11.4
Stroop 3	44.92 ± 9.1	44.11 ± 7.6
Cancellation O	153.44 ± 33.9	172.16 ± 28.7
TMT-A	43.66 ± 13.9	49.5 ± 17.4
TMT-B	89.37 ± 29.0	108.11 ± 46.0
Digit Span (foreward)	6.40 ± 0.8	6.05 ± 1.1
Digit Span (backward)	5.29 ± 1.1	5.44 ± 1.0
Праксис	10.81 ± 0.6	10.61 ± 0.9
Невербална памет	12.7 ± 1.7	11.66 ± 2.0
Реакционно време	188.02 ± 45.2	214.24 ± 84.7
SEALS-1 (когниция)	12.33 ± 7.4	14.44 ± 10.0
SEALS-2 (дисфория)	20.85 ± 2.6	20.0 ± 1.7
SEALS-3	4.48 ± 2.4	4.22 ± 2.7
(раздрозителност)		
SEALS-4 (уморяемост)	3.81 ± 2.2	2.61 ± 1.8
SEALS-5 (тревожност)	5.18 ± 3.2	6.61 ± 2.4

Данните са средни аритметични ± SD.

Статистически значими разлики се установяват само при изследване на някои от функциите на речта и при заучаването на вербален материал (Фигура 1). Пациентите с LTG имат по-лошо представяне от контролите на местоветете за назоваване (BNT) и за литерална вербална флуидност, както и при свободното непосредствено припомняне на WLMT. Не се установяват разлики по отношение на отдалеченото свободно припомняне на думи, което означава нормално складирание в епизодичната памет, въпреки затрудненията при заучаването.



Забележка: VF-C-категориална вербална флуидност (животни); VF-L-литерална вербална флуидност (М); BNT-Boston Naming Test; СвПр-свободно непосредствено припомняне; СвОтд-свободно отдалечено припомняне; Разп-разпознаване; * $p < 0.05$.

Фигура 1.

Резултати от изследване на речевите функции и вербалната памет при пациенти с епилепсия в сравнение с контролна група здрави лица.

ОБСЪЖДАНЕ

Пациентите с фокална епилепсия, лекувани се с LTG показват отклонения само в три от приложените 16 невропсихологични теста. Нарушенията засягат някои от функциите на речта и заучаването на вербален материал.

Приложеният дизайн спомага да се оцени когнитив-

ния ефект на LTG, като се избегне мощното въздействие върху когницията на подлежащата невропатология и се атенюира, доколкото е възможно, ролята на епилептиформната активност.

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

Твърде неблагоприятна е ролята на епилептиформната активност върху когницията. Репетитивните и пролонгирани припадъци причиняват перманентната мозъчна увреда, предизвикана от аноксията, лактатната ацидоза и ексцесивното въздействие на ексцитаторните невротрансмитери. Интерикталните или субклинични епилептични разряди прекъсват продължителната потенциална, която е в основата на пластичните синаптични промени свързани с паметта и обучението (5).

Наше проучване върху невропсихологичното функциониране на нелекувани болни с криптогенна фокална, но активна епилепсия, показва засягане на вербалната и невербална памет, реакционното време, менталната флексибилност и вниманието, което е в съгласие с публикуваните данни и на групи автори (1, 11, 12).

Значимо по-ниските оценки, които болните с LTG получават в сравнение с контролите, по отношение на вербалната флуидност, назоваването и заучаването отразяват смущение в контрола на вербалната асоциация и насочват към фронтална екзекутивна дисфункция. Те са значително по-малко и по-леко изразени от тези при нелекуваните болни. Макар, че лекуваните с LTG пациенти са без припадъци и преобладаващата част от тях са с нормални EEG, анализа на резултатите не може да става извън контекста на основното заболяване. Доколко регистрираните отклонения се дължат на последиците на припадъците и доколко на лечението с LTG? За правилният отговор е предопределяща самооценката на болните за когниция и качество на живот. Изследваните от нас пациенти с LTG имат много висока самооценка и в петте приложени субскали, близка до тази на здравите контроли. Възможно е тя да е повлияна от високата терапевтична ефективност на LTG, довели до продължителен свободен от припадъци период, но в по-голяма степен отразява липсата на сериозно невротоксично действие.

Наличните до момента литературни данни, независимо от вида на дизайна, не установяват когнитивни нарушения при лечение с LTG (8, 9, 10). Нещо повече- има съобщения за сигнификантно подобряване на субективното усещане за удовлетвореност след лечение с LTG (3, 14).

В заключение, получените данни сочат, че LTG е много добре толериран антиконвулсант с висока клинична ефективност, с добър когнитивен профил и с благоприятно въздействие върху качеството на живот на болните с епилепсия при продължително лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велизарова Р, Радионова М, Чавдаров Д, Райчева М, Трайков А. Когнитивни нарушения при пациенти с локализационно свързана епилепсия. Българска Неврология 2004; том4; брой 3: 136-9.
2. Aldenkamp AP. Effects of Antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001; 42(suppl 1):46-49.
3. Aldenkamp AP, Mulder OG, Overweg J. Cognitive effects of lamotrigine as first line add-on in patients with localized related (partial) epilepsy. *J Epilepsy* 1997; 10: 117-21.
4. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, et al. Randomized, double-blind parallel group study comparing cognitive effects of a low dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43:19-26.
5. Giovagnoli AR, Avancini G. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type and location of

- brain lesion. *Epilepsia* 1999; 40: 904-11.
6. Kwan, P., Brodie, M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, 357, 2001, 216-22
 7. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*, 2001; 42(Suppl. 8):24-32.
 8. Marciani MG, Stanzione P, Mattia D, et al. Lamotrigine add-on therapy in focal epilepsy: electroencephalographic neuropsychological evaluation. *Clin Neurophysiol* 1998; 21:41-7.
 9. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentine, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321-7.
 10. Meador KJ, Baker GA. Behavioral and cognitive effects of lamotrigine. *J Child Neurol* 1997;12(suppl 1):44-7.
 11. Prevey, M.L., Delaney, R.C., Cramer, J.A., Mattson, R.H. Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. *Epilepsy research*, 30, 1998, 1-9.
 12. Pulliainen, V., Kuikka, P., Jokelainen, M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*, 101, 2000, 73-78.
 13. Renier WO. Restrictive factors in the education of children with epilepsy from a medical point of view. In: Aldenkamp AP, Meinardi H, Stores G, eds. *Education and epilepsy*. Lisse: Swets and Zeitlinger, 1987:3-14.
 14. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312-22.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Реана Велizarова, Неврологична клиника,
УМБАЛ "Александровска"

бул. "Г. Софийски" № 1, 1431 София

02/92 30 671; e-mail: reana_velizarova@yahoo.co.uk

Оригинална статия

L250V МУТАЦИЯ ВОДЕЩА ДО ФАМИЛНА БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР С РАННО НАЧАЛО: КЛИНИЧНА И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА И НЕВРОПАТОЛОГИЧНА ВЕРИФИКАЦИЯ

А. Трайков¹, Ш. Мехрабиан¹, А. Йорданова², О. Кълев³, М. Райчева¹,
Р. Радемакерс⁴, М. Крумс⁴, И. Кременски², К. Ван Броекховен⁴

¹Клиника по Неврология, МБАЛ "Александровска", Медицински Университет, София

²Лаборатория по Молекулярна Патология, Медицински Университет, София

³Лаборатория по Невропатология, Медицински Университет, София

⁴Катедра по Молекулярна Генетика, Университет Антверпен, Белгия

SUMMARY

PSEN1 (L250V) MUTATION LEADING TO FAMILIAL EARLY ONSET ALZHEIMER'S DISEASE: CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL PICTURE AND NEUROPATHOLOGICAL CONFIRMATION

L. Traykov, S. Mehrabian, A. Jordanova, O. Kalev,
M. Raycheva, R. Rademakers, M. Cruts,
I. Kremensky, C. Van Broeckhoven

Pathogenic mutations in the presenilin 1 gene (PSEN1) leading to early-onset Alzheimer disease (EOAD) have been described in various populations. The L250V mutation in the PSEN1 was first described in an EOAD Japanese family with myoclonus and tonic-clonic seizures. We identified this mutation in a Bulgarian family with 7 affected patients in 3 generations. Detailed clinical, neuropsychological, and neuroimaging evaluations were performed in the observed patients and neuropathological examination in one of them.

The initial symptom of the first observed patient with L250V/PSEN1 mutation was forgetfulness at the age of 44 years. Over the next 5 years, a slowly worsening of the cognitive functions and daily living occurred. By the age of 49 years, she had mild dementia (MMSE=18) with myoclonic jerks and behavior disturbances like agitation and aggression. By age 50 years, she was akinetic and mute (MMSE=6). She died at the age of 51 years. Definite AD corresponding to neuropathologic CERAD criteria was confirmed and defined as Stage V according to Braak & Braak staging system.

The initial symptoms of the second patient (cousin of the first patient) were memory deficits and behavioral abnormalities like apathy and irritability, at the age of 46 years. At the age of 48, visual hallucinations occurred accompanied by physical aggression. At the time of diagnosis (50y), he had moderate dementia (MMSE=16). One year later, he had severe dementia (MMSE=6).

Neuroimaging of both patients showed severe atrophy with white matter changes. Their fathers and grandfathers had dementia with similar clinical course and age at onset in the

forth/fifth decade. There is a history of memory impairment, apathy and disinhibition in her aunt at age of 55 years.

In conclusion, we identified the L250V/PSEN1 mutation in a large Bulgarian EOAD family presented clinically by behavioral changes and cognitive impairment in all patients and myoclonus in one of them. The neuropathological feature of this mutation is first described by our patient.

KEY WORDS: Presenilin 1, familial Alzheimer's disease, myoclonus, neuropathological examination.

РЕЗЮМЕ

Мутации в PSEN1 гена са причина за ранна болест на Алцхаймер (БА) в различни популации. L250V мутацията в този ген е описана за първи път в японска фамилия с миоклонус и клонично-тонични гърчове. В настоящото изследване, описваме L250V/PSEN1 мутация в голяма българска фамилия с 7 засегнати индивиди в три поколения. Представяме генетични, клинични, невропсихологични и невроизобразяващи данни за двама засегнати членове от тази фамилия и невропатологично изследване при единия от тях.

При първата пациентка, заболяването дебютира на 44 годишна възраст с паметови оплаквания и разсеяност. На 49 г. се установява лека деменция (MMSE=18), поведенчески разстройства (агресия, възбуда и дезинхибиция) и миоклонус, при нормален неврологичен статус. Година и половина по-късно, заболяването прогресира до тежка деменция с мутизъм и акинезия (MMSE=6). Пациентката екзистира на 51 годишна възраст. Невропатологично се верифицира дефинитивна болест на Алцхаймер по критериите CERAD, V-ти стадий по скалата на Браак и Браак.

При втория пациент паметови нарушения и поведенчески разстройства (апатия и раздразнителност) се появяват на 46 годишна възраст. На 48 г се появяват зрительни халюцинации и агресия. На 50г. се установява уме-

рено изразена деменция (MMSE=16) и се поставя диагно- за вероятна болест на Алцхаймер. Една година по-късно, контролното невропсихологично изследване установява тежка деменция (MMSE=6).

МРТ на главен мозък и при двамата пациенти показва дифузна корова атрофия с подкорови хиперинтензни промени в бялото мозъчно вещество. Бащата и дядото на двамата са били с деменция и подобна клинична картина с дебют 4-/5-та декада. Близките съобщават за паметови нарушения и поведенчески разстройства при делята на първия пациент.

Описаният фенотип при L250V/PSEN1 мутация е с атипична за БА клинична картина, с проява на поведенчески разстройства и миоклонус. За първи път се прави хистопатологична характеристика на пациент с тази мутация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Пресенелин1, фамилна болест на Алцхаймер, миоклонус, невропатологично изследване.

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Алцхаймер (БА) е прогресиращо невродегенеративно заболяване и е основна причина за деменция в третата възраст. Невропатологично заболяването се характеризира с екстрацелуларни невритни плаки с отлагане на β -амилоид в мозъка и мозъчните съдове и интрацелуларни неврофibrиларни дегенерации водещи до прогресивна загуба на неврони и синапси (2).

Генетични фактори и фактори от околната среда играят важна роля за експресията на фенотипа. Случаите на БА с ранно начало са наследствени с автосомно-доминантен тип на предаване и за момента са асоциирани с мутации в три гена: ген за синтеза на Amyloid Precursor Protein (APP)(Goate, et al., 1991), Presenilin 1 (PSN1)(Sherrington, et al., 1995) и Presenilin 2 (PSN2)(Levy – Lahad, et al., 1995a). До момента са съобщени 25 APP, 155 PSN1 и 10 PSN2 мутации причинили фамилна БА.

Генът за PSEN1 е разположен върху хромозома 14q24.3 (13,14,18). Повечето PSEN1 мутации са погрешносмислени, водещи до замяната на единични консервативни аминокиселини. PSEN1 е мембранен протеин и е

част от γ -секретазен комплекс, ангажиран в протеолизата на APP и образуването на β A4 протеин – основният компонент на амилоидните плаки при БА. (3, 5, 9, 16).

При фамилна БА с ранно начало в резултат на PSEN1 мутации се засягат същите региони на главния мозък както и при късните форми, но се наблюдава по-масивно отлагане на β A4 протеин.

Болестта на Алцхаймер с ранно начало, подобно на други моногенни заболявания показва значителни вариации във фенотипа, в сравнение с БА с късно начало – разлики в началото, тежестта и клиничната картина на заболяването.

Целта на нашето проучване е изследване на фенотипа на седем засегнати членове в 3 поколения от българска фамилия с БА с ранно начало, причинена от PSEN1 мутацията L250V. При един член от фамилията се осъществява и невропатологично изследване.

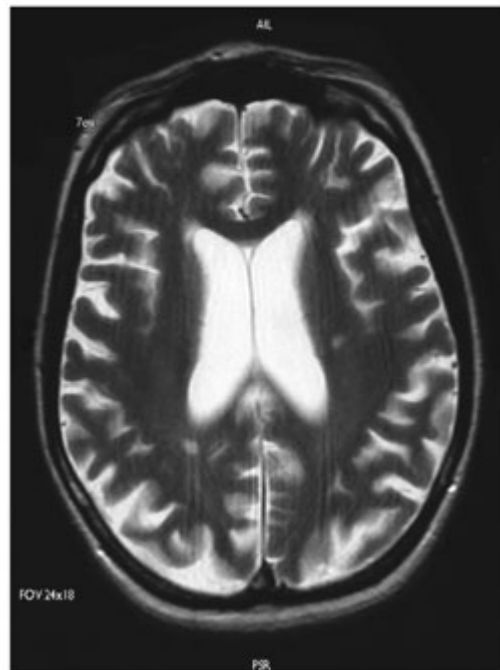
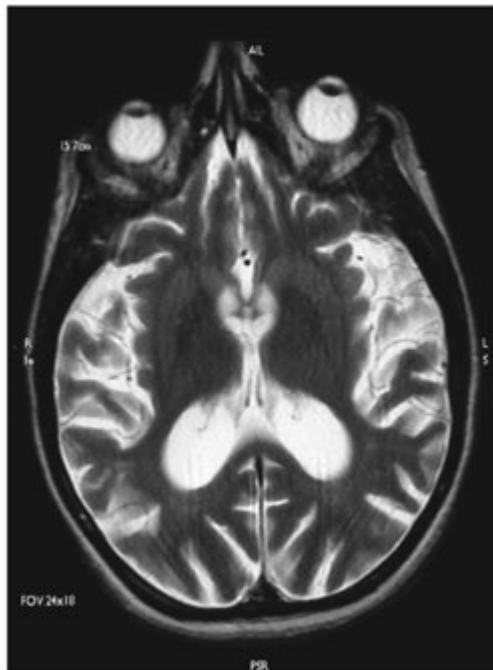
ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Първата пациентка е жена на 49 години. Проведен е амбулаторен преглед в клиниката по неврология на МБАЛ “Александровска” за първи път през ноември 2001г. Пациентката и нейните близки съобщават за прогресиращи паметови нарушения, разсеяност и дезориентация в съчетание с поведенчески отклонения, агресия, възбуда и дезинхибиция, които се наблюдават от 44 годишна възраст. Тогава поради несправяне с професионалните дейности е освободена от работа. Три години след началото на заболяването се появяват белези на несправяне и с останалите ежедневни дейности.

Неврологичният статус е нормален. Налице е умерено изразен дементен синдром с апатия, възбуда, агресия и дезинхибиция (MMSE=18).

Соматичният статус е без особености. Параклиничните изследвания на кръв и урина са в границата на нормата. КТ на главен мозък документира изразена корова атрофия с разширени вентрикули. ЕЕГ показва леки дифузни промени.

Невропсихологичното изследване установява умерено



Фигура 1. МРТ на главен мозък на пациент IV:3

изразен гементен синдром. Вербалната епизодична памет е умерено към тежко нарушена с подчертан дефицит в отсроченото възпроизвеждане и разпознаването (75%). Установява се когнитивен упадък и в други когнитивни сфери: тежка дезориентация за време, тежък дизекзекутивен синдром, силно ограничен обхват на вниманието и намалена вербална флуентност. Не разбира по-сложни инструкции и задачи. Езиковите функции при разговор и назоваване са относително съхранени. Лек дефицит се наблюдава в задачите за конструктивен праксис.

През юли 2002 г. пациентката е хоспитализирана в клиниката по неврология на МБАЛ "Александровска" поради влошаване на симптоматиката. Отчита се бърза прогресия на паметовите оплаквания и поява на миоклонус. Неврологичният статус е нормален. При невропсихологичното изследване е документиран значителен когнитивен упадък и умерено изразен гементен синдром (MMSE=13). Паметовите процеси показват тежко нарушение при заучаването на нова информация със заблочаване на дефицита при извличането на паметовите следи (разпознаване 10%). Установява се прогресивен дефицит във всички аспекти на когнитивните функции.

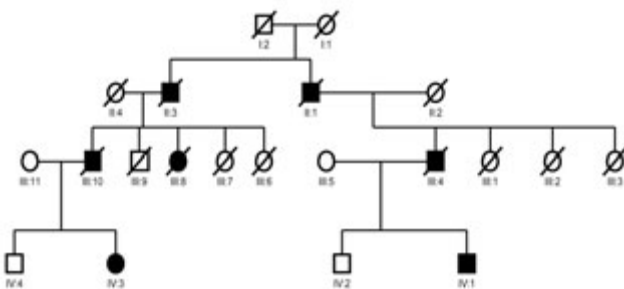
Езиковите и речевите функции са сравнително по-леко засегнати, като се установява семантично обедняване, персеверирание на идеи, лека аномия.

Параклиничните изследвания на кръв и урина са в границата на нормата. Изследваните серумни нива на В12, фолиева киселина, TSH и серологичните изследвания в насока сифилис са нормални. Резултатите от ликворното изследване са в границата на нормата. ЕЕГ показва доминиращ алфа ритъм с умерено изразени промени от тета вълни и ритми. Регистрират се рядко генерализирани пароксизмални прояви. МРТ на главен мозък (Фигура 1) документират прогресираща корова атрофия предимно темпорално и париетално с перивентрикуларни хиперинтензни промени в бялото мозъчно вещество. Провежда се лечение с Денакин 1500 мг/ден и Нивалин 20 мг/ден.

През май 2003 г. е проведен контролен амбулаторен преглед. Болната е апатична и акинетична с тежък гементен синдром (MMS=6). Налице е мутизъм и редки миоклонични пристъпи на фона на лечение с Денакин. Пациентката разбира разговорната реч, но не е в състояние да следва команди. Установява се тежка аномия, умерено изразена зрителна предметна агнозия.

През следващите 6 месеца заболяването бързо прогресира до вегетативен стадий и пациентката екзитуира на 51 годишна възраст.

При майката на пациентката (Фигура 2), 78 годишна жена, са проведени клинични и невропсихологични изследвания, които откриват лек гементен синдром, най-ве-



Фигура 2. Родословие на фамилия с болест на Алцхаймер с ранно начало с L250V мутация в PSEN1 гена

роятно със съдова генеза. Генетичното изследване не открива L250V/PSEN1 мутация. Медицинската документация на бащата на пациентката свидетелства за почти аналогична клинична картина: гементен синдром и поведенчески разстройства без данни за миоклонус. Поставена е диагноза вероятна БА. Дебютът на заболяването е на 63 годишна възраст, екзитуира на 68 годишна възраст с картината на тежка геменция.

При гядото и лелята на пациентката са установени паметови смущения и психотични прояви (по анамнестични данни без медицинска документация), екзитуирали са отново с картината на тежка геменция.

При вторият пациент, мъж на 50 годишна възраст, е проведен амбулаторен преглед в клиниката по неврология на МБАЛ "Александровска" за първи път през май 2003 г. Първите симптоми са паметови нарушения и поведенчески разстройства (апатия и разграничителност) с начало 46 годишна възраст. На 48г. се появяват зрителни халюцинации и агресивност. Установява се умерено изразена геменция (MMSE=16) при нормален неврологичен статус. Соматичният статус е без особености. Параклиничните изследвания на кръв и урина са в границата на нормата. КТ на главен мозък документира изразена корова атрофия с разширени вентрикули. ЕЕГ показва бавновълнова активност с бифронтален максимум.

Невропсихологичното изследване установява умерено изразен гементен синдром (MMSE=16). Вербалната епизодична памет е умерено към тежко нарушена с подчертан дефицит в отсроченото самостоятелно възпроизвеждане и разпознаването (70%). Установява се тежък дизекзекутивен синдром, силно ограничен обхват на вниманието и много редуцирана вербална флуентност. Налице са умерено изразени нарушения в конструктивния праксис. Назоваването е съхранено.

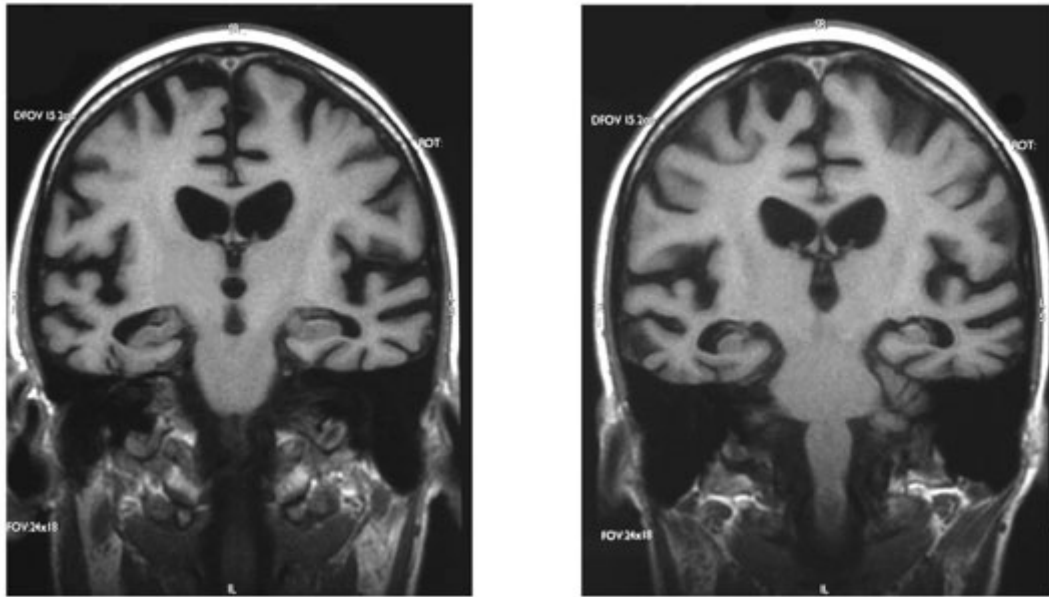
След шест месеца, по време на контролен преглед се установява прогресия на когнитивния упадък с влошаване на паметовите функции и изразен дефицит в ежедневните дейности. Контролното невропсихологично изследване установява умерено към тежко изразен гементен синдром (MMSE=13). Назоваването остава относително съхранено.

През август 2004 г., контролното невропсихологично изследване показва бърза прогресия на геменния синдром до тежка степен (MMSE=6). Налице е тежка конструктивна апраксия, назоваването е умерено нарушено с много фонемични и семантични парафазии. МРТ на главен мозък (фигура3) показва дифузна корова атрофия с подкорови хиперинтензни промени на бялото мозъчно вещество.

Медицинската документация на бащата на пациента свидетелства за почти аналогична клинична картина: гементен синдром и поведенчески разстройства (Фигура 2). Поставена е диагноза вероятна БА. Седем години след дебютът на заболяването, пациентът екзитуира на 53 годишна възраст с картината на тежка геменция.

При гядото на пациента са установени паметови смущения и психотични прояви (по анамнестични данни без медицинска документация) с начало 50 години. Работил като фелдшер, съкратен поради несправяне с професионалните ангажменти, екзитуирал на 55 години с картината на тежка геменция.

При брата на пациента, 55 годишен мъж, са проведени клинични и невропсихологични изследвания, които са в норма. L250V/PSEN1 мутация не е открита при него.



Фигура 3. МРТ на главен мозък на пациент IV:1

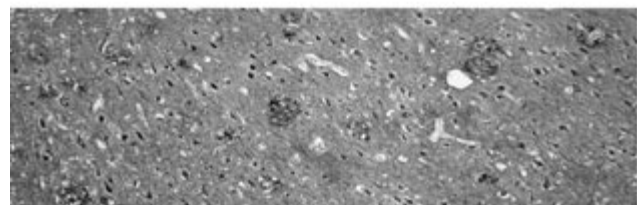
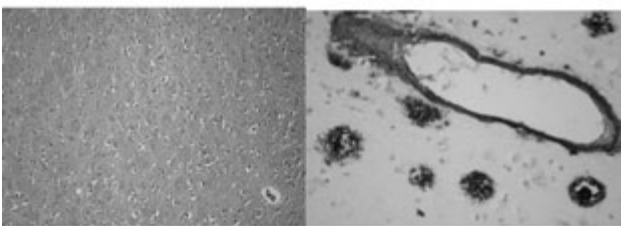
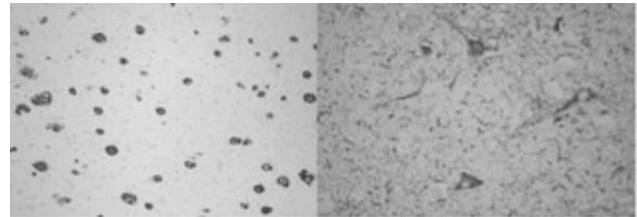
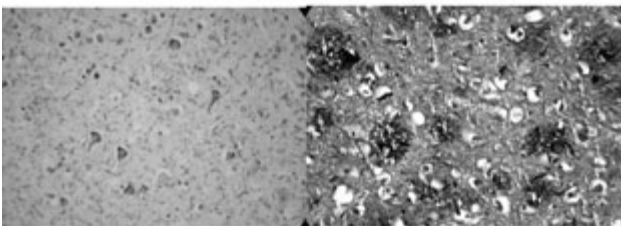
ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

При двама засегнати индивида от семейството (IV:1, IV:3) е проведено директно секвениране на всичките 13 екзона и екзон-интронни граници на PSEN1 гена. Открита е g.44767T>G нуклеотидна замяна водеща до погрешносмислената мутация L250V в седми трансмембранен домен на PSEN1 белтъка. Тази мутация не е открита при клинично здравия брат на пациентката IV:3, нейната майка, при клинично здравия брат на пациента IV:1, както и при 200 български контролни индивида, което доказва патогенния ѝ характер.

НЕВРОПАТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

При макроскопското невропатологично изследване на мозъка на първата пациентка след смъртта се наблюдава дифузна корова атрофия, най-изразена в челните дялове, атрофия на хипокампаалната формация-двустранно, дилатация на вентрикулната система.

Хистологично, при оцветяване с Х.Е., се откриват множество "cotton-wool" плаки, по-малки от обичайните, но по-големи от класическите невритни плаки (фигура4). При сребърна импрегнация по Билишовски се наблюдават чести невритни плаки с амилоиден център в множество корови участъци, в хипокампаалната формация (фигура 4), в мамиларните телца. При имунохистохимично оцветяване с антитяло AT8 (антитяло срещу Тау-протеин) са видими множество неврофибриларни възли и невропилни нишки (фигура4) в почти всички структури на хипокампаалната формация, някои изокортикални участъци и подкорови ядра, вкл. нуклеус базалис (Meunier). Изпълнени са CERAD критериите за дефинитивна БА. Описаните неврофибриларни промени отговарят на V^{mu} стадий по Braak и Braak. Множество βA4-имунореактивни амилоидни отлагания се наблюдават в хипокампа, попада се и на амилоидни отлагания в съдовите стени и перивазално (фигура4).



Фигура 4. Невропатологично изследване на пациент IV:3

ОБСЪЖДАНЕ

Представяме фамилен случай на болест на Алцхаймер с ранно начало, причинена от L250V/ PSEN1 мутация. Тази мутация е описана за първи път в японска фамилия с миоклонус и клонично-тонични гърчове (4).

Нашият случай представлява интерес в насока ранна поява и бърза прогресия на когнитивни нарушения до степен на тежка деменция, в съчетание с атипична клинична картина на миоклонус и поведенчески разстройства. Налице са за първи път невропатологични данни за тази мутация.

При двамата изследвани пациенти диагнозата се поставя по време на умерено изразена деменция. Дватама показват много бърза прогресия за около година и половина с много тежък паметов дефицит и тежък гизекзекутивен синдром при сравнително по-съхранени езикови функции.

При фамилна БА, асоциирана с APP и PSEN1 мутации, заболяването дебютира обикновено преди 60 годишна възраст, често дори и много по-рано. Lippa и съвм. (11) публикуват резултатите си от изследването на 90 пациенти с доминантна форма на БА с ранно начало, които имат различни мутации в APP, PSEN1 и PSEN2 гените. Те откриват, че възрастта в началото на заболяването и възрастта на леталния изход на пациентите са значително по-ранни при носителите на PSEN1 и APP мутации в сравнение с носителите на PSEN2 мутации. Повечето случаи на фамилна БА са носители на PSEN1 мутации с много ранно начало на заболяването през 4-тата декада (средна възраст 44 ± 8 г.) и пълна пенетрантност (17).

Клиничните симптоми, асоциирани с БА също са различни при различните мутации. Голяма част от PSEN1 мутациите са асоциирани с класическа картина на БА, въпреки че се наблюдават и значителни междофамилни вариации. При някои е налице асоциация с поведенчески разстройства, епилепсия, миоклонус, спастична парализа, паркинсонизъм или фронтотемпорална деменция. Миоклонус или тонично-клонични припадъци досега не са описани при случаи с PSEN 2 мутации.

До момента, клинична картина на миоклонус съчетава с деменция се наблюдава при 9 открити мутации на PSEN1 (1,19). Една от тези мутации е Leu250Val, която и в японското и в нашето семейство е асоциирана с миоклонус.

През 2000 г. Houlden и съвм, съобщават, че някои от PSEN1 мутациите водят до вариант на БА характеризира се със спастична парализа и "cotton-wool plaques" в мозъка. *In vitro* експерименти показват, че PSEN1 мутациите при такива пациенти водят до изключително високи нива на натрупване на β A4 протеин в мозъка (6). Нашето проучване за първи път в света представя невропатологично *post mortem* изследване на L250V мутацията. Доказаните хистологично невритни плаки са по-малки от описаните при Финландската фамилия "cotton-wool" плаки, но са по-големи от класическите невритни плаки (8). Прецизирането на невропатологичната находка все още продължава.

Друга клинична особеност при пациенти с PSEN мутации е наличието на поведенчески разстройства и зрителни халюцинации (7). В тази връзка внимание заслужава и корелацията намерена между позицията на мутациите в PSEN1 гена и наличието на амилоидна ангиопатия в мозъчните стъкове, водеща до лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество. Тази невропатологична находка е установена при пациенти с PSEN1 мутации след кодон

200 (12). През 2002г е описана PSEN1 (V89L) мутация с клинична картина на ранни поведенчески разстройства. Клиничната картина на поведенческите отклонения може да се обясни с данните за подкорови промени установени на МРТ и засягане на фронтални и фронтосубкортикални кръгове (15).

В заключение, описваме L250V/PSEN1 мутация при фамилна болест на Алцхаймер с ранно начало със засегнати членове в три поколения. Случай с гореописаната мутация е изследван за първи път невропатологично от нас. Клинично фенотипът се характеризира с ранно начало, бърза прогресия на деменция, съчетана с миоклонус и поведенчески разстройства, като атипични клинични белези при БА.

ЛИТЕРАТУРА

- Campion, D., Flaman, J.M., Brice, A., Hannequin, D., Dubois, B., Martin, C., Moreau, V., Charbonnier, F., Didierjean, O., Tardieu, S., Penet, C., Puel, M., Pasquier, F., Le Doze, F., Bellis, G., Clerget-Darpoux, F., Agid, Y., Frebourg, T. Mutations of the presenilin 1 gene in families with early-onset Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 4, 1995, 12, 2373-2377.
- Cruets, M., Van Broeckhoven, C. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Ann Med*, 30, 1998, 6, 560-565.
- De Strooper, B., Annaert, W., Cupers, P., Saftig, P., Craessaerts, K., Mumm, J.S., Schroeter, E.H., Schrijvers, V., Wolfe, M.S., Ray, W.J., Goate, A., Kopan, R. A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature*, 398, 1999, 6727, 518-522.
- Furuya, H., Yasuda, M., Terasawa, K.J., Tanaka, K., Murai, H., Kira, J., Ohagi, Y. A novel mutation (L250V) in the presenilin 1 gene in a Japanese familial Alzheimer's disease with myoclonus and generalized convulsion. *J Neurol Sci*, 209, 2003, 1-2, 75-77.
- Herreman, A. Total inactivation of γ -secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells. *Nature Cell Biol*, 2, 2000, 7, 461-462.
- Houlden, H., Baker, M., McGowan, E., Lewis, P., Hutton, M., Crook, R., Wood, N.W., Kumar-Singh, S., Geddes, J., Swash, M., Scaravilli, F., Holton, J.L., Lashley, T., Tomita, T., Hashimoto, T., Verkkoniemi, A., Kalimo, H., Somer, M., Paetau, A., Martin, J.J., Van Broeckhoven, C., Golde, T., Hardy, J., Haltia, M., Revesz, T. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis and cotton wool plaques is caused by PS-1 mutations that lead to exceptional high amyloid-beta concentrations. *Ann Neurol*, 48, 2000, 5, 806-807.
- Houlden, H., Crook, R., Dolan, R.J., McLaughlin, J., Revesz, T., Hardy, J. A novel presenilin mutation (M233V) causing very early onset Alzheimer's disease with Lewy bodies. *Neurosci Lett*, 313, 2001, 1-2, 93-95.
- Kwok, J.B., Taddei, K., Hallupp, M., Fisher, C., Brooks, W.S., Broe, G.A., Hardy, J., Fulham, M.J., Nicholson, G.A., Stell, R., St George-Hyslop, P.H., Fraser, P.E., Kakulas, B., Clarnette, R., Relkin, N., Gandy, S.E., Schofield, P.R., Martins, R.N. Two novel (M233T and R278T) presenilin-1 mutations in early-onset Alzheimer's disease pedigrees and preliminary evidence for association of presenilin-1 mutations with a novel phenotype. *Neuroreport*, 14, 1997, 8, 1537-1542.
- Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D.M., Oshima, J., Pettingell, W.H., Yu, C.E., Jondro, P.D., Schmidt, S.D., Wang, K. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269, 1995, 5226, 973-977.
- Lippa, C.F., Fujiwara, H., Mann, D.M., Giasson, B., Baba, M., Schmidt, M.L., Nee, L.E., O'Connell B, Pollen, D.A., St George-Hyslop, P., Ghetti, B., Nochlin, D., Bird, T.D., Cairns, N.J., Lee, V.M., Iwatsubo, T., Trojanowski, J.Q. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol*, 153, 1998, 5, 1365-1370.
- Lippa, C.F., Schmidt, M.L., Nee, L.E., Bird, T., Nochlin, D., Hulette, C., Mori, H., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q. AMY plaques in familial AD: comparison with sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 2000, 11, 100-104.
- Mann, D., Takeuchi, A., Sato, S., Cairns, N.J., Lantos, P.L., Rossor, M.N., Haltia, M., Kalimo, H., Iwatsubo, T. Cases of Alzheimer's disease due to deletion of exon 9 of the presenilin-1 gene show an unusual but characteristic β -amyloid pathology known as "cotton wool" plaques. *Neuropathol Appl Biol*, 27, 2001, 3, 189-196.
- Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B., Lannfelt, L. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nature Genet*, 1, 1992, 5, 345-347.
- Peterson, M.B., Frantzen, M., Antonarakis, S.E., Warren, A.C., Van Broeckhoven, C., Chakravarti, A., Cox, T.K., Lund, C., Olsen, B., Poulsen, H. Comparative study of microsatellite and cytogenetic markers for detecting the origin of the nondisjoined chromosome 21 in Down syndrome. *Am J Hum Genet*, 51, 1992, 3, 516-525.
- Queralt, R., Ezquerro, M., Lleo, A., Castellvi, M., Gelpi, J., Ferrer, I., Acarin, N., Pasarin, L., Blesa, R., Oliva, R. A novel mutation (V89L) in the presenilin 1 gene in a family with early onset Alzheimer's disease and marked behavioural disturbances. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 2002, 2, 266-269.
- Rogaev, E.I., Sherrington, R., Rogaeva, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Liang, Y., Chi, H., Lin, C., Holman, K., Tsuda, T. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*, 376, 1995, 6543, 775-778.
- Rosenberg, R.N. The molecular and genetic basis of AD: the end of beginning: the 2000 Wartenberg lecture. *Neurology*, 54, 2000, 2045-2054.
- Schellenberg, G.D., Kamino, K., Bryant, E.M., Moore, E., Bird, T.D. Genetic heterogeneity, Down syndrome, and Alzheimer disease. *Prog Clin Biol Res*, 379, 1992, 215-226.

19. Sherrington, R., Rogaev, E.I., Liang, Y., Rogaeva, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Foncin, J.F., Bruni, A.C., Montesi, M.P., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Nee, L., Chumakov, I., Pollen, D., Brookes, A., Sansos, P., Polinsky, R.J., Wasco, W., Da Silva, H.A.R., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., Tanzi, R.E., Roses, A.D., Fraser, P.E., Rommens, J.M., St George-Hyslop, P. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375, 1995, 6534, 754-760.

Адрес за кореспонденция:

Доц д-р Лъчезар Динчов Трайков

УМБАЛ "Александровска", Клиника по неврология,

бул. "Георги Софийски" 1, София 1431

тел.: 92 30 752

e-mail: traykov_l@yahoo.fr

Оригинална статия

СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА МУЛТИМОДАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ПАРЕНХИМНИ МОЗЪЧНИ МЕТАСТАЗИ

Т.Ефтимов, Ал. Петков, Кр. Генов¹

Клиника по неврохирургия, ВМА, София

¹Клиника по неврология, ВМА, София

SUMMARY

INTRAAxIAL PARENCHYMAL BRAIN METASTASES – PROGNOSTIC FACTORS AND CURRENT POSSIBILITIES FOR TREATMENT

T. Efimov, A. Petkov, K. Genov

Secondary brain neoplasms are considerable part of current neurooncology. In spite of successful treatment most questions are still open. Very important are the prognostic values for making the right management decision particularly coming across the fact that about 1/3 of patients have undiagnosed primary neoplasm and 2/3 of patients have uncontrolled and progressive systemic disease.

KEY WORDS: Parenchymal brain metastases – prognostic factors, management.

РЕЗЮМЕ

Вторичните злокачествени новообразувания на главния мозък са съществена част от съвременната невроонкология. Въпреки известните успехи в лечението им, все още редица въпроси остават неразрешени. От съществено значение са прогностичните фактори по отношение избора на правilen терапевтичен подход, особено като се има предвид, че при около 1/3 от болните първичният неоплазмен процес остава недиагностициран, а при повече от 2/3 той е неконтролиран.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Паренхимни мозъчни метастази – прогностични фактори, лечение.

УВОД

В исторически аспект, поведението при болни с мозъчни метастази е било съпътствано с разбираем терапевтичен nihilизъм. Съвременните технически и технологични постижения, както и развитието в медицинското познание, разкриват нови възможности за диагностика и лечение при тези болни, което в крайна сметка води до удължаване и подобряване качеството им на живот.

ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ

При определяне на поведението и степента на благоприятен изход при болните с паренхимни мозъчни метастази се посочват редица прогностични фактори: висока оценка по скалата на Karnofsky, (табл.1) солитарна мозъчна метастаза, липсата на други системни метастази, контролиран първичен туморен процес и относи-

телно млада възраст /< 60 год/. Gaspar(13) обръща внимание на състоянието, оценено по скалата на Karnofsky, като най-важен прогностичен фактор. При състояние над 70 т., първичният туморен процес се посочва като втори по важност прогностичен фактор. На трето място поставя възрастта и като четвърти прогностичен фактор определя наличието на системни метастази. Така той дефинира три прогностични класа. (табл.2)

Клас I, включващ пациенти с оценка по скалата на Karnofsky над 70 т., възраст <65 г., контролиран първичен туморен процес и липса на системни метастази. Средната продължителност на живот при болни от този клас е 7.1 месеца.

Клас II, включващ всички пациенти, неопределени към Клас I и Клас III със средна продължителност на живот около 4.2 месеца.

Клас III, обхващащ пациенти с оценка по скалата на Karnofsky под 70 т. и средна преживяемост от 2.3 месеца.

Според проучването на Gaspar, 20% от пациентите попадат в Клас I и 65% в Клас II. Други проучвания(21) посочват много по-нисък процент на болни в Клас I /3%, както и еднаква преживяемост на пациенти от Клас I и

Табл.1 Скала на Karnofsky за оценка на обективното състояние на болните

Оценка по Karnofsky	Състояние и функционална независимост
100	Нормално състояние, без оплаквания
90	Нормална активност, минимални симптоми на заболяването
80	Нормална активност с известно усилие, изразени симптоми на заболяването
70	Възможно самообслужване, без възможност за активна дейност
60	Необходима непостоянна помощ при самообслужване
50	Необходима постоянна помощ и честу медицински грижи
40	Инвалидност, налагаща специални грижи
30	Тежка инвалидност с препоръчителна хоспитализация
20	Силно напреднало заболяване, налагащо хоспитализация
10	Бързо развитие на животозастрашаващи процеси
0	Смърт

Табл. 2 Класификация на Gaspar

Клас	Критерии	Преживяемост(мес.)
I	Оценка по скалата на Karnofsky > 70 Възраст < 65 години Контролиран първичен туморен процес Без данни за системни метастази	7.1
II	Оценка по скалата на Karnofsky > 70 и поне един от следващите критерии: Възраст > 65 години Неконтролиран първичен туморен процес Диагностицирани системни метастази	4.2
III	Оценка по скалата на Karnofsky < 70	2.3

Клас II. Значимостта на тази класификация се определя от унифицираната прогностична информация, необходима при определяне контингента болни за по-активно и агресивно хирургично третиране.

Други благоприятни прогностични фактори са: метакронната метастатична презентация с интервал >12 месеца между диагнозата на първичния туморен процес и появата на мозъчна метастаза, по-малкият брой на метастазите, повлияване на симптоматиката от кортикостероидно лечение.

Липсва установена прогностична зависимост по отношение на това дали е диагностициран топично първичният туморен процес или той остава неизвестен по време на лечението на мозъчните метастази.

ЛЕЧЕНИЕ

1. СИМПТОМАТИЧНО

1.1. Кортикостероиди- Дексаметазонът е с доказан протиедем ефект в дози 4X4 мг дневно. Някои пациенти се повлияват успешно и от по-малки дози- 4 до 8 мг дневно.(30) Максималната дневна доза може да достигне до 100 мг. Малки асимптомни лезии не налагат кортикостероидно лечение. Клинично повлияване на болните се отчита в около 75% в рамките на 24-72 часа. При самостоятелно лечение удължава продължителността на живот от 4 до 6 седмици. Доказана е ефективността на кортикостероидните препарати при лечението.

1.2. Антиконтвулсанти- Трябва да се прилагат само при клинично изяви припадъци и профилактично при новосткрити метастази, разположени в епилептогенни зони на мозъка. Ретроспективен анализ(9) показва липсата на профилактичен ефект при болни с мозъчни метастази, които впоследствие развиват късни епи-припадъци в почти еднакъв процент в сравнение с болни, неприемали антиконтвулсанти. Известни са странични ефекти на антиконтвулсантите, налагащи ревизия на тяхното приложение: намаляват ефективността на КС, стимулират cytochrome P450 системата, ускорявайки метаболизма на редица хемотерапевтици, имат потенциален имunosупресивен ефект, водят до сериозни животозастрашаващи дерматологични проблеми /синдром на Stevens-Johnson/, особено при пациенти след ирадиация.

Според Американската Академия по Неврология, при пациенти с новооткрити мозъчни метастази, рутинна профилактична употреба не е уместна. Тя трябва да бъде адресирана към тези пациенти, които имат висок епилептогенен риск, напр. при меланомни метастази, хе-

морагични лезии и множествени метастази. Една седмица следоперативно е пожелателно изключването на антиконтвулсантите от медикация.

1.3. Антикоагуланти- До 20% от болните с паренхимни мозъчни метастази развиват като усложнение венозен тромбемболизъм. Уместно е профилактиране с антикоагуланти при контрол на протромбиновия индекс. Инцидентността от церебрален кръвоизлив е 7%(27).

2. ДЕФИНИТИВНО

2.1. НЕВРОХИРУРГИЧНО

Хирургичната метастазектомия заема изключително важно място в мултимодалната терапия на мозъчните паренхимни метастази. Тя има две основни преимущества: осигуряване на точна патохистологична диагноза и бърза циторедукция с локален туморен контрол, водещи до ранен регрес в неврологичната симптоматика. В някои случаи /интра-туморна хеморагия, значително изразен мас-ефект и повишено интракраниално налягане/ тя е терапевтично средство на избор. Неврохирургичното лечение има своята изключителна стойност предвид лъчерезистентността и хемотерапевтичната инкохерентност на отделни мозъчните метастази. Известно е също така, че ефект от ирадиация се постига при въздействие върху добре оксигенирани клетки. В сърцевината на мозъчните метастази се установяват предимно хипоксични клетки, въздействено върху които може да бъде успешно само при хирургическата им ексцизия. Два са основните принципи, определящи решението за неврохирургично поведение: достъпност и резектабилност на лезията. Екстензивният перифокален едем създаваше затруднение при интраоперативното локализиране на метастазите с прилаганите стандартни оперативни техники. Съвременните постижения в областта на невроанестезията, прецизният подбор на болни, и най-вече прилаганите високо-технологични методи на образно-водена оперативна намеса, водят до значително подобряване на оперативните резултати и рязко снижаване на оперативния морбидитет и морталитет. Трябва да се отбележи, че при пациенти с неконтролиран първичен неопластичен процес /клас II и III по Gaspar/, неврохирургичното лечение не променя хода на заболяването и преживяемостта, но позволява запазване и подобряване на качеството на живот на болните.

Данните от литературния обзор, според доказателствената им стойност, биха могли да се разделят в три класа:

Клас I- рандомизирани и контролирани клинични проучвания;

Клас II- нерандомизирани и контролирани проучвания;

Клас III- експертни мнения, описания на серии или отделни случаи.

2.1.1. Неврохирургично лечение на единични и солитарни паренхимни мозъчни метастази

Недвусмислено е приложението на хирургично лечение при солитарна лезия с големина от 3 см. и повече в диаметър, клинично изявена и при добро състояние на болния по скалата на Karnofsky. Мултимодалното съчетаване на хирургично лечение и последваща лъчетерапия позволява ефективен локален контрол на метастазите, превенция в развитието на рецидивни паренхимни лезии

и снижавайки заболяемостта от мозъчни метастази, води до удължаване преживяемостта при болни с контролиран първичен туморен процес.

През последното десетилетие са проведени две големи проспективни рандомизирани проучвания от клас I, доказващи категорично предимствата на хирургичната метастазектомия с последваща фракционирана лъчетерапия пред самостоятелно провежданото лъчелечение (22,31).

Липсват рандомизирани и контролирани клинични проучвания относно резултати от самостоятелно приложение на неврохирургичното лечение при болни с единични и солитарни паренхимни мозъчни метастази.

Публикациите в нашата литература по този въпрос са изключително оскъдни. Обръща се внимание на предимствата на прецизната микрохирургична техника за ранните следоперативни резултати, особено при паренхимни метастази, разположени във функционално активни мозъчни зони (1).

2.1.2. Неврохирургично лечение при множествени паренхимни мозъчни метастази

Целта на неврохирургичното лечение при болни с множествени паренхимни мозъчни метастази се е свеждала до: ексцизия на тази лезия, която е най-голяма по размер, клинично изявена и животозастрашаваща; ексцизия на две лезии, достъпни с една краниотомия; вземане на материал за патохистологична диагноза при липсващи данни за първичен тумор и отдиференциране на мозъчна метастаза от други церебрални лезии. Развитието на микрохирургичната и образно-водена оперативна техника, както и увеличаващият се брой болни с множествени мозъчни метастази поради нарастващите възможности за невроизобразителна диагностика, се отчитат като фактори, допринасящи за по-активно и агресивно неврохирургично поведение при едноетапното третиране на мултиплени мозъчни метастази, дори и без клинична изява и разположени във функционално активни зони на мозъка. Изходът от оперативното лечение в тези случаи се определя изключително от предоперативното състояние на болния, контрола на първичния процес и възрастта на пациента.

Vindal и сътр.(4) определят сравнимост на хирургичните резултати при болни с единични и множествени метастази, резецирани едноетапно.

Schackert G. счита, че неврохирургично лечение трябва да се прилага при пациенти с множествени мозъчни метастази, които имат: оценка по Karnofsky > 70, контролирано системно заболяване, не повече от 3 мозъчни метастази и възраст под 70 години (24).

Въпросът за ролята на хирургичното лечение при множествените метастази остава открит за дискусия. Когато броят на метастазите е ограничен /до три/, лезиите са резектабилни, пациентът е млад и в добро неврологично състояние при контролиран първичен туморен процес, едноетапните метастазектомии водят до резултати, сравними с тези при ексцизия на единични метастази. Подобрената микрохирургична техника, разширените възможности за неврохирургичен достъп и образно-водената оперативна интервенция увеличават броя на резектабилните лезии и значително снижават оперативния морбидитет и морталитет. Това от своя страна е сериозно предизвикателство за по-активно хирургично поведение при болни с множествени паренхимни мозъчни метастази.

2.1.3. Неврохирургично лечение при рецидивни па-

ренхимни мозъчни метастази

По-изразена яснота има по въпроса за мястото на хирургичното лечение при рецидивните мозъчни метастази, особено когато се касае за единична симптоматична лезия. Редица автори посочват значително неврологично подобрение при липсваща реоперативна смъртност (5,28). Негативен ефект върху продължителността на следреоперативната преживяемост оказват наличието на системно заболяване, ниският Karnofsky-статус /<70/, времето на рецидив <4 месеца, възраст >40 години и карцином на гърдата като тип на първичния тумор.

Неврохирургичното лечение има много добри резултати при пациенти с рецидивни мозъчни метастази, при които рецидивът се появява по-късно след първата краниотомия, първичният туморен процес е контролиран, състоянието им по скалата на Karnofsky е благоприятно, не са по-възрастни от 70 години и степента на радиочувствителност на тумора е ниска. Резултатите са по-благоприятни при локален рецидив на единична паренхимна мозъчна метастаза. Липсват клинични проучвания при болни, реоперирани по повод на дистантни рецидивни метастази.

2.2. Лъчелечение

Лъчетерапията е широко използвана в комплексното лечение на болни с паренхимни мозъчни метастази. Конвенционалната лъчетерапия увеличава продължителността на живот от 3 до 6 месеца, палиативно подобрява неврологичната симптоматика и намалява вероятността от летален изход, дължащ се на неврологични причини. Степента на локален туморен контрол при самостоятелното ѝ приложение не е потвърдена с доказателствени проучвания от клас I. Рандомизирани изследвания на RTOG (7), сравняват **конвенционалните методи** на лъчетерапия /10 фракции по 3 Gy за 2 седмици/ и ускорени **хиперфракционирани методи** /1.6 Gy два пъти дневно до тотална доза 54.4 Gy/, като установяват липса на съществена статистически значима разлика по отношение на крайния ефект. При пациенти с добра прогноза и очаквана преживяемост повече от 1 година, пролонгираното фракциониране /40 Gy в 2-Gy фракции/ може да намали късните нежелани ефекти от лъчетерапията - левкоенцефалопатия, мозъчна атрофия, неврокогнитивни нарушения, некроза, нормотензивна комуникационна хидроцефалия, невроендокринни нарушения.

В по-нови съобщения се посочва изследването на препарати, свързани с биохимична модификация на ефекта от радиация - т. нар. **радиационни сензитайзери** (15,23). Такива са *Misonidazole*, *Bromodeoxyuridine*, *Gadolinium texaphyrin*, които селективно навлизат в туморните клетки, нарушавайки техния метаболизъм и интерферират с лъчевия поток. В активния процес на разработка на тези вещества се синтезира RSR 13, чийто механизъм на действие е върху хемоглобина (26). Доказано е, че той намалява афинитета и свързването на кислорода с хемоглобиновата молекула, като по този начин нараства тъканното, респ. туморно налягане на кислорода и се благоприятствува ефекта на лъчеповлияване. Поради този механизъм на действие, ефективността на препарата не зависи от ролята на кръвно-мозъчната бариера.

Описва се метод на **хипофракционирана стереотаксична радиотерапия**, при която общата лъчева доза се дава на 2-3 фракции, което е значително по-удобно за пациентите и икономически ефективно.

Най-благоприятен ефект от лъчетерапията се отчита при постоперативното ѝ приложение при ексцизира-

ни единични и солитарни мозъчни метастази.

По отношение на множествените метастази, ефект от самостоятелно приложение на фракционирана лъчетерапия е незначителен в сравнение с приложението и след стереотаксична радиохирургия или конвенционална неврохирургия.

Самостоятелното приложение на лъчетерапия е средство на избор при пациенти с единични и множествени мозъчни метастази, непокриващи критериите за хирургично и/или радиохирургично лечение, особено тези със значително активен и дисеминиран първичен процес. Радиочувствителните тумори /напр. карцином на гърдата/ са особено подходящи за лъчетерапия. Пациенти с паренхимни мозъчни метастази от радиорезистентни тумори /меланома, бърбек и др./ нямат доказан ефект от лъчелечение.

Конвенционална лъчетерапия е прилагана и като първи етап в лечението на пациенти с единични и множествени иноперабилни паренхимни мозъчни метастази, последвано от радиохирургия(2).

Реирадиация по повод рецидив на мозъчни метастази е провеждана при ограничен брой болни поради ограничената им преживяемост в резултат на прогресиращо развитие на екстракраниалния туморен процес. Обект на реирадиационно третиране са пациенти, неподходящи за хирургично и радиохирургично лечение, които са в добро общо състояние и влошаване в неврологичния статус, настъпило четири и повече месеца след първия курс лъчетерапия.

Все по-категорично се налага мнението, че е уместно фракционираната лъчетерапия да не се прилага рутинно след хирургично и радиохирургично лечение, особено при постигнат добър локален контрол на единична и солитарна метастатична лезия. В тези случаи е уместно отлагането на лъчетерапията като резерв при поява на мозъчен рецидив /локален или дистантен/. Това становище бе прието на 42-ри Конгрес на Американското Дружество по Клинична Онкология, провел се през 2006 г. в гр. Атланта, САЩ.

2.3. Стереотаксична радиохирургия

Радиохирургията е метод, при който въздействието върху паренхимните мозъчни метастази се постига чрез конвергенция на потоци от външна ирадиация, осигуряваща ефект на висока единична доза. Използувани източници са **Ro-лъчи** чрез **линеен ускорител /Linac/**, **Гамма-лъчи** /от кобалтови източници/ чрез **гама нож** и по-рядко **протони** - чрез **циклотрон**. Предимство на тази техника е предпазване на околния мозъчен паренхим от лъчевото въздействие. Паренхимните мозъчни метастази са физически и биологически идеалната цел за въздействие, поради малката си сферична форма, неинвазивен растеж и радиографски отчетливи граници. Предимства на този метод са: възможност за въздействие върху хирургически трудно достижими лезии /мозъчен ствол, базални ганглии/, малки лезии с диаметър под 3 см, множествени лезии 4 и повече на брой, ниска морбидност и икономически ефект. Редица проучвания потвърждават ефективността на метода. Локален туморен контрол се постига в 80-90% от случаите, преживяемостта се удължава до 7-12 месеца и рискът от развитие на радиационна некроза спада до 5%(18). Отчитат се и положителни резултати при въздействие и върху радиорезистентни лезии /меланом, сарком, бърбечен карцином/.

Страничните ефекти от радиохирургичното лечение са сравнително ниски. Острите /главоболие, гадене и

повръщане, влошаване в неврологичната симптоматика и епи-припадъци/ се дължат на засилване на едема и се срещат в 7-10% от пациентите. Хроничните ефекти се дължат на радиационна некроза в 5-11% от болните(20).

Редица публикации, предимно от *клас III*, съпоставят неврохирургичното и радиохирургичното лечение, като се отчитат по-добри резултати от хирургичната метастазектомия и последваща лъчетерапия в сравнение със самостоятелното приложение на радиохирургия при единични церебрални лезии(6).

Липсват обширни проспективни рандомизирани изследвания, сравняващи релативната ефикасност на неврохирургичното и радиохирургично лечение при множествените метастази. Налични публикации, като тази на Flickinger и сътр.(12) сравняват резултати при серии болни третирани само радиохирургично и радиохирургично с последваща фракционирана лъчетерапия. Посочва се по-добър локален туморен контрол при пациентите с радиохирургия и последваща лъчетерапия.

Serizawa и сътр. обръщат внимание на ефективността на радиохирургията при третиране на голям брой множествени лезии, като тоталният обем на третираните лезии е с определяща прогностична значимост, а не абсолютният брой на метастазите(25).

Липсват съобщения за проучвания върху пациенти, при които радиохирургия е прилагана по повод рецидив на хирургично третирана паренхимна мозъчна метастаза.

Различните варианти на стереотаксична радиохирургия не индицират разлика в резултатите по отношение на преживяемостта.

2.4. Интерстициална брахитерапия

Интерстициалната брахитерапия представлява сравнително ограничен метод на лечение на паренхимните мозъчни метастази, при който се прилага имплантация на радионуклиди в ложето на хирургически ексцизирана или биопсирана лезия с цел ирадиация на резидуална туморна тъкан при възможност за превенция на околния мозъчен паренхим. Публикувани са съобщения единствено от *клас III* за приложението ѝ при кистични метастатични лезии /от аденокарцином/, разположени в областта на мозъчния ствол(19), като въвеждането на радиоизотопа се извършва след стереотаксична аспирация на кистата и хистологична диагностика. Намира приложение при рецидивните локални единични метастази. Използуваните радионуклиди са Ir-192, P-32 и Iodine-125. Въвеждането им става чрез специални катетри с резервоар при прецизно изчисляване на дозата според обема на облъчвания кавитет. Късни радиационни увреди на околния мозъчен паренхим не се съобщават, което е известно предимство пред радиохирургията.

Нова разновидност на интерстициалната брахитерапия се явява **интерстициалната радиохирургия**, включваща използване на фотон-радиохирургична система, която се състои от миниатюрен рентгенов генератор, поставящ се стереотаксично в мястото на мозъчната метастаза и осигуряващ единична висока радиационна доза от 12.5 Gy при експозиция от 1 час. Предварителни резултати от приложението на метода при солитарни и множествени метастази(17) сочат добра поносимост и ефективен локален туморен контрол. В сравнение с радиохирургията и конвенционалната брахитерапия, интерстициалната радиохирургия не предполага неудобства, свързани с доставянето и пренасянето на радиоизотопи, както и необходимост от предпазни мерки.

2.5. Химиотерапия

Понастоящем химиотерапията се използва като част от мултимодалното лечение на паренхимните мозъчни метастази. Незадоволителните резултати традиционно се обясняваха с невъзможността на химиотерапевтичните агенти да преминават кръвно-мозъчната бариера. По-съвременни изследвания обаче сочат, че кръвно-мозъчната бариера е частично нарушена на ниво на мозъчния тумор. Вероятно причините за незадоволителните резултати трябва да се търсят в първичната химиотерапевтична резистентност на някои тумори, които дават мозъчни метастази; разработването на химиотерапевтици, насочени да преминават кръвно-мозъчната бариера без доказана ефективност върху първичната неоплазма или тенденция за развитие на мозъчните метастази поради липса на достатъчно ефективни химиотерапевтици. Проучват се редица нови техники като повлияване проницаемостта на кръвно-мозъчната бариера чрез хиперосмоларен манитол (10), въздействие върху кръвно-мозъчно-туморната бариера с агонисти на брадикинин, както и препарат е RMP-7(3), локално прилагане на химиотерапевтик /BCNU/(11) и др. Въпреки обезнадеждаващите резултати от химиотерапията като цяло, редица публикации доказват добро повлияване на мозъчни метастази от химиочувствителни тумори.

Химиотерапия се започва като начало при пациенти с паренхимни мозъчни метастази от химиосензитивни тумори - гребно-клетъчен тумор на белия гроб, герминативно-клетъчни тумори, карцином на яйчника. Последваща лъчетерапия подобрява ефекта на химиотерапията. Cisplatin и Etoposide се предлагат като най-успешна комбинация, особено при съчетаване на химиотерапия и лъчетерапия. В процес на проучване е ефектът от приложението на Torotescan (14) и Gefitinib (16) при метастази от гребно-клетъчен карцином на белия гроб. Надежди се възлагат на нови препарати като Temozolomide /Temodal/, чиято ефективност се проучва при метастази от малигнен меланом и негребноклетъчен белодробен карцином (8).

2.6. Хормонотерапия

Някои тумори, които дават паренхимни мозъчни метастази изявяват хормонална чувствителност, което води до презумпцията за използване на хормонални препарати в мултимодалната схема на лечение. Така например съществуват публикации, разглеждащи приложението на Tamoxifen /Nolvadex/ и Megestrol acetate (29) при болни с мозъчни метастази от карцином на гърдата (29). Липсват обаче сериозни научни проучвания от клас I и клас II, доказващи ефективността на хормонотерапията при паренхимни мозъчни метастази.

2.7. Терапия с биологични агенти

Някои ендогенни субстанции като *интерферони*, *интерлевкини* и др. е установено, че проявяват противотуморна активност. Така например е доказана ефективността на алфа-интерферон и на интерлевкин-2 при лечението на метастази от меланом в комбинация с химиотерапия. Метастази от бъбречно-клетъчен карцином се повлияват от приложение на интерлевкин-2 и алфа-интерферон.

2.8. Фотодинамична терапия

Напоследък се появиха съобщения за приложение на фоточувствителни агенти като напр. *порфири* в комплексното терапевтично поведение при паренхимни

мозъчни метастази. Препаратът се инжектира венозно няколко часа преди оперативната намеса. Интраоперативно, в ложето на екстирпирания метастаза се осъществява осветяване със светлиннен източник с определена дължина на вълната. Светлинната енергия активира фоточувствителния агент, който селективно се натрупал в бързо делящите се туморни клетки и предизвиква образуването на токсин, разрушаващ неоплазмените клетки.

2.9. Генна терапия

За разлика от първичните мозъчни тумори, генната терапия не е намерила своето клинично приложение в мултимодалното лечение на паренхимните мозъчни метастази. Предстои бъдещото разработване на генен трансфер чрез вирусни вектори за модулация на имунната система и лечение с генно-детерминирани ензимни прекурсори на онколизата.

2.10. Терапия с моноклонални антитела

Моноклоналните антитела са лабораторно създадени протеини, притежаващи специфичен афинитет към определени туморни клетки. Свързването им с тях води до стимулиране на имунната система да атакува и унищожава тези клетки. Самите антитела могат да бъдат носители на токсин или радиоактивна субстанция, които да са активните компоненти при въздействие върху таргетните клетки. Изключително важно предимство на метода е селективността при терапевтичното въздействие, тъй като антиген-антитяло взаимодействието е строго специфично. Клинично приложение е осъществено на моноклонално антитяло, наречено *Iodine-131 Antitensin 81C6*. То се свързва специфично с клетъчни протеини от групата на теназините, разположени по повърхността на туморните клетки. Радиоактивният изотоп на йода осъществява емитирана радиация след локалното прилагане на антитяло-радиоактивния комплекс в ложето на хирургично екстирпирания метастаза. Предстои изследването на по-големи серии от болни за прецизиране на страничните ефекти /припадъци, хемипарези и др./ съпътстващи използването на метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврохирургичното и радиохирургично лечение са средство на избор при пациенти с паренхимни мозъчни метастази, принадлежащи към *Клас I* и *Клас II* от прогностичната класификация на Gaspar. Предимство на неврохирургичното лечение е бързата туморна циторедукция, водеща до ефективен локален туморен контрол. Приложението на съвременната образно-водена оперативна интервенция осигурява възможности за ограничаване на краниотомиа, прецизна локализация на метастатичната лезия, дори и при диаметър <2.5 см, контрол върху тоталната туморна ексцизия и значително редуцирани интраоперативни и постоперативни хирургични усложнения.

Радиохирургичното лечение предлага своите предимства при нерезектабилни лезии, разположени дълбоко субкортикално в анатомично и функционално важни зони /базални ганглии, мозъчен ствол/ при максимален диаметър <2.5 см. Показания за приложението му са и множествени лезии до 3 на брой и недостъпни за едноетапна неврохирургична интервенция. Радиохирургичното третиране на повече от три метастатични лезии, както и голям общ обем на всички лезии, води до нараства-

не на вероятността от радиационна увреда на мозъчния паренхим. Ефектът от радиохирургичното лечение, за разлика от хирургичното, е протрахиран във времето и корелира пряко с възрастта на пациента, състоянието по скалата на Karnofsky и контрола на първичния туморен процес.

Конвенционалната лъчетерапия, след постигнат ефективен хирургичен контрол на солитарни и единични метастази, би могла да се отсрочи за по-късен етап при поява на рецидив.

При болни с неконтролиран първичен неопластичен процес и данни за системни метастази и при оценка по скалата на Karnofsky >70 т., неврохирургичното лечение остава метод на избор за ограничаване на неврологичната смъртност и запазване качеството на живот при палиативен контрол /радио- и химиотерапевтичен/ на основното заболяване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романски К., Цеков Хр., Динев Е, Илиев Ил. Хирургично поведение и ранни резултати при метастази в сензо-моторната зона на мозъка. *Neurologia Balkanica* 1999; 3: 3-9.
2. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al. A multi-institutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 27-35.
3. Bartus RT. The blood-brain barrier as a target for pharmacological modulation. *Curr Opin Drug Discov Devel* 1999; 2: 152-167.
4. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79: 210-216.
5. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995; 83: 600-604.
6. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. Surgery vs radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996; 84: 748-754.
7. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
8. Christodoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P, et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 2001; 12: 249-254.
9. Cohen N, Strauss G, Lew R, et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1621-1624.
10. Doolittle ND, Anderson CP, Bleyer WA, et al. Importance of dose intensity in neurooncology clinical trials: Summary report of the VI th Annual Meeting of the Blood-Brain Barrier Disruption Consortium. *Neuro-Oncology* 2001; 3: 46-54.
11. Ewend MG. Surgical treatment of brain metastases. *Proceedings of the Vth Annual Meeting of Society of Neuro-Oncology*, November 9, Chicago, pp1-3.
12. Fickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 797-802.
13. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 745-751.
14. Grossi F, Scolari T, Tixi L, et al. The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small-cell lung cancer. *Crit Rev Oncol*

Hematol 2001; 37: 61-67.

15. Kamarnicky LT, Phillips TL, Martz K, et al. A randomized phase III protocol for the evaluation of Misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 53-58.
16. Katz et al. Quality-of-life benefits and evidence of antitumour activity for patients with brain metastases treated with Gefitinib. *Br J Cancer* 2003; 89(Suppl.2):S15-S18.
17. Kreth FW, Warnke PC, Ostertag CB. Interstitial implant radiosurgery for cerebral metastases. *Acta Neurochir Suppl* 1993; 58:112-114.
18. Maor MH, Dubey P, Tucker SL, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: results and prognostic factors. *Int J Cancer* 2000; 90: 157-162.
19. Matsumoto K, Tada E, Tamesa N, et al. Stereotactic brachytherapy for a cystic metastatic brain tumor in the midbrain. *J Neurosurg* 1998; 88: 141-144.
20. McKenzie MR, Souhami L, Caron JL, et al. Early and late complications following dynamic stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 279-285.
21. Nieder C, Nestle U, Motaref B, et al. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 297-302.
22. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
23. Phillips TL, Scott CB, Liebel SA, et al. Results of randomized comparison of radiotherapy and Bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: Report of RTOG trial 89-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:339-348.
24. Schackert G. Surgery of brain metastases- pro- and contra. *Onkologie* 2002; 25: 480-481.
25. Serizawa T, Iuchi T, Ono J, et al. Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole-brain radiation therapy. *J Neurosurg (Suppl 3)* 2000; 93: 32-36.
26. Shaw E, Scott C, Suh J, et al. RSR 13 plus cranial radiation therapy in patients with brain metastases: comparison with the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Brain Metastases Database. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2364-2371.
27. Shiff D, De Angelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994; 73: 493-498.
28. Sundaresan N, Sachdev V, Di Giacinto G. Reoperation for brain metastases. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1625-1629.
29. Van der Gaast A, Alexieva-Figus J, Vecht C, et al. Complete remission of a brain metastases to third-line hormonal treatment with megestrol acetate. *Am J Clin Oncol* 1990;13: 507.
30. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8 and 16 mg per day. *Neurology* 1994; 44: 675-680.
31. Vecht CJ, Haaxama-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583-590.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Тихомир Ефтимов

ВМА, Клиника по неврохирургия

ул. "Георги Софийски" № 3

1606 София

тел. (02) 922 53 11

1606 Sofia, Bulgaria

e-mail: t_eftimov@hotmail.com

Оригинална статия

ИЗМЕРВАНЕ НА ЧЕСТОТНИТЕ ПАРАМЕТРИ НА ВАРИАБИЛНОСТТА НА СЪРДЕЧНИЯ РИТЪМ /HRV/ ПРИ 2 ТИП ДИАБЕТИЦИ В УСЛОВИЯТА НА ОРТОТЕСТ

Иван Домусчиев

Медицински институт-ЦКБ-МВР, София
Клиника по ендокринология

SUMMARY

MEASUREMENT OF THE FREQUENCY PARAMETERS
OF HEART RATE VARIABILITY /HRV/ OF TYPE
2 DIABETICS UNDER THE CONDITIONS
OF ORTHOTEST
Ivan Domuschiev

The short duration spectral analysis of heart rate of type 2 diabetics allows us to evaluate the control of the vegetative nervous system when an orthotest is carried out. At the time the orthotest is carried out the baroreflex regulatory mechanisms are taking part.

The aim of this research is the comparison of the received frequency parameters of the spectral analysis of the heart rate in lying position /phase I/ and during the orthotest /phase II/ of patients with type 2 diabetes. Despite this we should determine whether the active orthotest /with its two phases/ provokes the typical dynamic in the heart frequency and the heart rate variability.

MATERIALS AND METHODS: The carried out clinical research covers 12 patients – 9 men /75%/ and 3 women /25%. The average age of the examined contingent is 55.33 ± 15.77 years in the range of 32 to 74 years. All patients were subject to a 6 minute record of HRV using the “Polar Advantage Interface” with Polar Precision Performance Software Version 3 /for Windows/ - a product of Polar Electro Oy /Finland/. The active orthotest consisted of 2 phases - I phase / lying position/ and II phase /standing position = orthostase/.

PERSONAL RESULTS: the implemented statistical analysis shows higher average values in lying position comparing to the results after the orthotest for the indexes: **VLF, LF, HF, Fmax** and lower values for the indexes: **LF_HF, Psum and Amax**, and the difference in these indexes is insignificant, except for Amax (scale 1, figures 2 - 4) The difference for **Amax** was significant.

CONCLUSIONS: 1/ There is a significant difference between the average value in lying position and after the orthotest for Amax in patients with type 2 diabetics. The value of this index was significantly higher after the orthotest.

2/ A sympathetic disfunction is available in patients with type 2 diabetics.

3/ The computer-based spectral analysis of HRV in the conditions of the orthotest is an important and sensitive method for research of the influence of the autonomic nervous system to the heart function in type 2 diabetics.

KEY WORDS: heart rate variability, type 2 diabetes mellitus, orthotest, vegetative nervous system.

РЕЗЮМЕ

При 2 тип диабетици краткотрайният спектрален анализ на сърдечния ритъм позволява да се оцени контролът на вегетативната нервна система /ВНС/ при провеждане на ортотест. При последния участват барорефлексните регулаторни механизми.

Целта на това изследване е сравняването на получените честотни параметри на спектралния анализ на сърдечния ритъм в лежачо положение /фаза I/ и по време на ортотеста /фаза II/ при лица с 2 тип захарен диабет. Освен това да се определи дали активният ортостатичен тест със своите 2 основни фази /предизвиква характерна динамика в сърдечната честота и вариабилността на сърдечния ритъм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Направеното клинично проучване обхваща 12 пациенти – 9 (75.00%) мъже и 3 (25.00%) жени. Средната възраст на изследвания контингент е 55.33 ± 15.77 г. в диапазона от 32 до 74 години. При всички лица е проведен 6-минутен запис на HRV с помощта на “Polar Advantage Interface” с Polar Precision Performance Software Version 3 (за Windows)-производство на Polar Electro Oy (Финландия). Активният ортостатичен тест се състоеше от 2 фази-I фаза /лежачо положение/ и II фаза /изправено положение = ортостаза/.

СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ: Проведеният статистически анализ показва по-високи средни стойности в лежачо положение спрямо резултатите след ортотеста при показателите: **VLF, LF, HF, Fmax**, и по-ниски при **LF_HF, Psum и Amax**, като разликата при тези показатели е несигнификантна с изключение на **Amax** (табл. 1, фиг. 2-4). При **Amax** разликата има сигнификантен характер.

ИЗВОДИ: 1/ При 2 тип диабетиците сигнификантна разлика между средната стойност в лежачо положение и след ортотеста при Amax. Стойността на този показател бе значително по-висока след ортотеста. 2/ При болните от захарен диабет тип 2 е налице симпатиково дисфункция. 3/ Компютризираният спектрален анализ на HRV в условията на ортотест е важен и сензитивен метод за изследване на влиянието на автономната нервна система върху сърдечната функция при диабетичите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: вариабилност на сърдечната честота, 2 тип захарен диабет, ортостатичен тест, вегетативна нервна система.

1.УВОД

През последните години много интензивно се развиват методите за изучаване на вегетативната нервна система, базираци се на анализа на сърдечния ритъм. Най-често използваният и най-важният от тях е спектралният анализ. Доказано е, че 24-часовият запис и 5-минутният запис на сърдечния ритъм показват сходни резултати /2/. Спектралният анализ на 24-часовия Холтер-запис дава представа за дейността на вегетативната нервна система общо за целия период на изследването, но не може да даде нужната информация за характера на регулаторния отговор на различните въздействия. Ето защо все повече внимание се обръща от изследователите на краткотрайния /5-минутен/ спектрален анализ на сърдечния ритъм /2, 3/. Още повече, че спектралният анализ се базира на бързата трансформа-

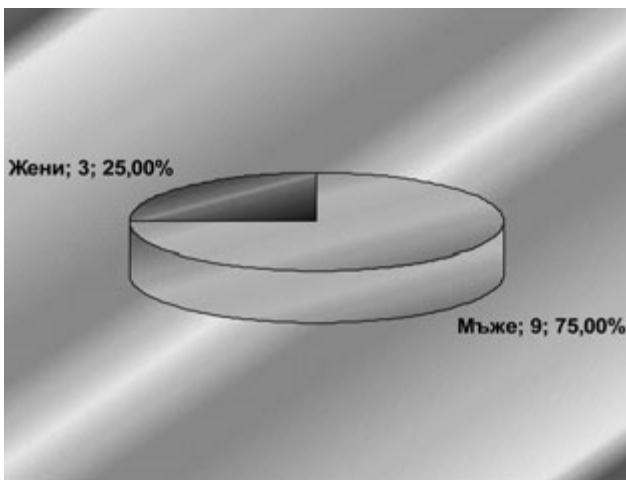
ция на Фурие, която е много подходяща при краткотрайни записи на сърдечния ритъм. Подобен подход позволява да се оцени контрола от страна на вегетативната нервна система по време на провеждането на различни тестове-включително и на ортотеста. При последния преминаването от легнало във вертикално положение на тялото води до гравитационно преместване на кръвта и промяна на хемодинамиката. Това се регулира от барорефлексиите регулаторни механизми. Само след 1-2 минути след прехода в ортостатично положение настъпва максимално отделяне на катехоламини и едва след това се включва ренин-ангиотензин-алдостероновата система. В тази връзка за изучаването на барорефлексиите реакция особено интерес представлява оценката на промяната на спектралните параметри на сърдечния ритъм /именно в този кратък първоначален отрязък от времето след прехода във вертикално положение/.

Целта на това изследване е сравняването на получените честотни параметри на спектралния анализ на сърдечния ритъм в лежачо положение /фаза I/ и по време на ортотеста /фаза II/ при лица с 2 тип захарен диабет. Освен това да се определи дали активният ортостатичен тест /със своите 2 основни фази/ предизвиква характерна динамика в сърдечната честота и вариабилността на сърдечния ритъм.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направеното клинично проучване обхваща 12 пациенти – 9 (75,00%) мъже и 3 (25,00%) жени (фиг. 1). Средната възраст на изследвания контингент е $55,33 \pm 15,77$ г. В диапазона от 32 до 74 години.

Лицата, които са приемали медикаменти, които пов-



Фигура 1 Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

лияват вегетативната нервна система /бета-блокери, симпатиколитици, антихолинергични средства, минералкортикоиди, психофармака- амитриптилин, клозапин/ не са включени в това изследване. Всички изследвани лица 6 часа преди изследването не са приемали никотин и кафе /кофеин/.

При всички лица е проведен 6-минутен запис на HRV с помощта на "Polar Advantage Interface" с Polar Precision Performance Software Version 3 (за Windows)-производство на Polar Electro Oy (Финландия). Изследването е проведено в условията на пълен покой в часовете преди обяд. Изследваните лица бяха инструктирани да не приемат храна минимум 2 часа преди изследването, да не приемат кафе в деня на изследването и да избягват физи-

ческо натоварване в рамките на 24 часа преди изследването. Активният ортостатичен тест се състоеше от 2 фази-I фаза /легнало положение/ и II фаза /изправено положение = ортостаза/. След 20 мин. покой в легнало положение за достигане на базовата сърдечна честота /I фаза/ се проведе 6 минутен електрокардиографски запис на RR интервалите и 2 минути след заемането на активно изправено положение /II фаза/-още един 6-минутен запис. Спектралният анализ се базира на бързата трансформация на Фурие /Fast Fourier Transformation = FFT/. Специализираната компютърна програма автоматично изхвърля от записа всички получени артефакти /включително всички екстрасистоли/. Измерват се само интервалите между нормалните синусови съкращения, защото само те отразяват вегетативната инервация на сърцето /обозначават се като NN-интервали/. Измерването на HRV е избършено в съответствие с *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology /1996// 4 /*.

Вариабилността на сърдечния ритъм /HRV/ се състои от **честотни** и **времеви параметри**. В тази статия предмет на изследване се явяват честотните параметри на HRV. Спектралният анализ представя крайната сърдечна честота като сума от различно силни циклически въздействия с различно дълъг цикъл. Непрекъснатият спектър от влияещи върху сърдечния ритъм честоти се разделя на няколко зони. При обичайния кратковременен /в продължение на 6 минути/ спектрален анализ измерихме следните **честотни параметри**: - **високи, ниски и много ниски** честоти / 5 /:

HF - високи честоти (0,15 - 0,4 Hz) т.е. цикли от 2,5 сек до 6,7 сек.

LF - ниски честоти (0,04 - 0,15 Hz) т.е. цикли от 6,7 сек до 25 секунди

VLF - много ниски честоти (0,017 - 0,04 Hz) т.е. цикли от 25 сек. до 5,6 минути

ULF - ултра ниски честоти (J 0,003 Hz) т.е. цикли по-дълги от 5,6 мин.

В това изследване ние измерихме още и параметрите **Psum, Amax и Fmax**.

Psum /спектър на мощността/- общата спектрална мощност = последователност на честотите в Hz, на всяка от които съответства определена плътност /амплитуда/ на колебанията.

Fmax- честотата с най-висока амплитуда / Hz/

Amax- амплитудата на Fmax /msec/

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

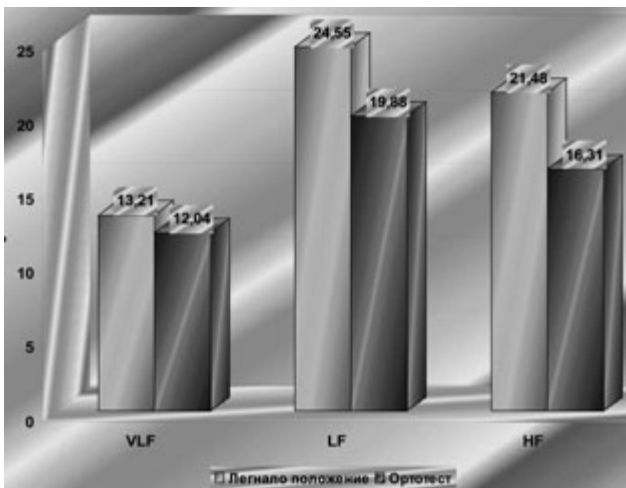
1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.
3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
4. **Тест на Колмогоров-Смирнов** за проверка вида на разпределението.
5. **T-критерий на Стюдънт** за две зависимы извадки.
6. **Непараметричен тест на Уилсоxon** за две зависимы извадки.

1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

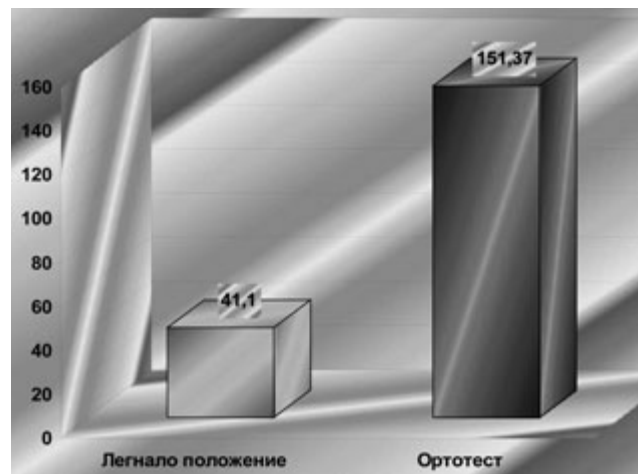
Проведеният статистически анализ показва по-високи средни стойности в легнало положение спрямо резултатите след ортотеста при показателите: **VLF**, **LF**, **HF**, **Fmax**, и по-ниски при **LF_HF**, **Psum** и **Amax**, като разликата при тези показатели е незначителна с изключение на **Amax** (табл. 1, фиг. 2-4). При **Amax** разликата има значим характер.

Таблица 1: Сравнителен анализ на изследваните показатели в легнало положение и след ортотеста

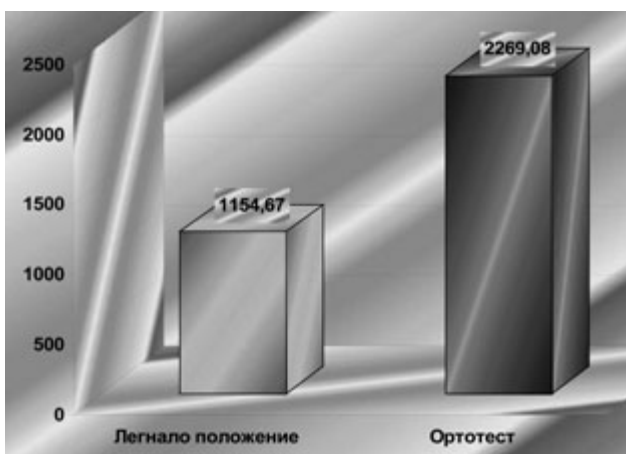
Показател	N	Легнало положение				Ортотест		p		
		\bar{X}	SD	Min	Max	\bar{X}	SD			
VLF (%)	12	13,21	7,37	6,09	29,97	12,04	7,47	1,58	26,08	n.s.
LF (%)	12	24,55	14,72	8,36	60,07	19,88	13,45	4,28	52,29	n.s.
HF (%)	12	21,48	12,84	6,79	45,65	16,31	14,60	2,60	49,59	n.s.
LF_HF	12	1,50	0,94	0,58	3,74	2,08	1,82	0,31	5,76	n.s.
Psum	12	1154,67	1264,07	139,00	3592,00	2269,08	2164,77	269,00	7484,00	n.s.
Fmax	12	0,012	0,016	0,002	0,057	0,004	0,005	0,002	0,020	n.s.
Amax	12	41,10	28,20	5,20	103,40	151,37	93,17	8,80	319,20	0.004



Фигура 2: Сравнителен анализ на средните аритметични стойности на резултатите от спектралния анализ.



Фигура 4: Сравнителен анализ на средните аритметични стойности на Amax в легнало положение и след ортотест.



Фигура 3: Сравнителен анализ на средните аритметични стойности на Psum при легнало положение и след ортотест.

1. ОБСЪЖДАНЕ

Представеният метод на спектрален анализ на сърдечния ритъм позволява да се визуализират бързите взаимодействия на различните отдели на вегетативната

нервна система както в покой, така и по време на ортотеста. Сложната верига от регулаторни отговори при ортостатичното въздействие, където главно звено се явява барорефлексът, води до преобладаване на симпатиковия тонус на вегетативната нервна система.

Активният ортостатичен тест активира нормално при здрави лица симпатиковата активност /повишаване на LF/ и намалява парасимпатиковата /вагусо-

вата/ активност /намаляване на HF/ при преминаване от легнало в право положение на тялото.

Получените от нас резултати съвпадат с тези на други автори /1, 5/. Прави впечатление, че при диабетичите е налице намалено влияние на симпатиковата нервна система върху сърдечната функция в условията на ортотест, т. е. спектралният показател LF в изправено положение е намален /незначително/ в сравнение с лежачо положение на тялото. При здравите лица по принцип в ортостатично положение на тялото LF нараства вследствие активиране на симпатиковата активност. Тези данни говорят в подкрепа на една симпатикова дисфункция при болните от диабет тип 2.

Проблемът за промените на спектралните характеристики на сърдечния ритъм в ортостатично положение продължава да е актуален и представлява предмет на усилен дискусии.

ИЗВОДИ

1. Проведеният статистически анализ показва при 2 тип диабетичите значимата разлика между средната стойност в легнало положение и след ортотеста при Amax. Стойността на този показател бе значител-

но по-висока след ортотеста.

2. При болните от захарен диабет тип 2 е налице симпатикусова дисфункция.

3. Компютъризираният спектрален анализ на HRV в условията на ортотест е важен и сензитивен метод за изследване на влиянието на автономната нервна система върху сърдечната функция при диабетиците.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colberg, SR., Swain DP., Vinik AI. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26: 986-990.
2. Siebert, J., Drabik, P., Lango, R. et al. Stroke volume variability and heart rate power spectrum in relation to posture changes in healthy subjects. *Med Sci Monit*, 2004; 10 (2): 31-37.

3. Stejskal, P., Slachta, R., Elfmark, M. et al. Spectral analysis of heart rate variability: new evaluation method. *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Gymn.*, 2002, 32, 13-18.
4. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*, Mar 1996; 93: 1043 - 1065.
5. Weise, F., Heydenreich, F., W. Gehrig, W. et al. Heart rate variability in diabetic patients during orthostatic load - a spectral analytic approach. *J Mol Med*, 1990, 68 (1):26-32.

Адрес за кореспонденция:

1517 гр. София

ул. Тодорини кукли бл. 55, ет. 2, ап. 206

г-р Иван Домусчиев, г.м.

GSM: 0887 69 52 35

Оригинална статия ПОСТМАРКЕТИНГОВО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТТА И ПОНОСИМОСТТА НА ДИФЕНХИДРАМИН ХИДРОХЛОРИД (CALMABEN®) ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИНСОМНИЯ

М. Миланова, М. Радева, Б. Паносч, П. Стаменова

SUMMARY

POST-MARKETING STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE (CALMABEN®) IN INSOMNIA PATIENTS

M. Milanova, M. Radeva, B. Panosch, P. Stamenova

There is growing evidence in the literature concerning rising number of insomnia patients recent years. A lot of medications are used for the treatment of insomnia, with the leading role of hypnotic benzodiazepines and recently with the new non-benzodiazepine hypnotics been discussed. Efficacy of diphenhydramine as sleeping medication is proven both objectively (EEG) and subjectively (using patients diary data) in clinical trials. The aim of this study is to gain additional information concerning efficacy and safety of Calmaben® in every-day practice. Study design is open, uncontrolled and monocentric including total of 50 patients in one study center – Clinic of Neurology, MBAL "Tzaritza Joanna" EAD, Sofia. Included are both men and women above 18 and below 65 years old, complaining of difficulties in falling asleep, maintaining sleep or both. Including and excluding criteria are well defined in study protocol. There are in total 4 visits regarding study protocol – registered are demographic data, history of sleep disturbance, sleep and treatment assessment (quality of sleep by 5-dimensional scale, sleep latency, number of arousals, arousing refreshed in the morning, mean sleep duration), concomitant medication and diseases. Safety of medication is assessed by registering adverse events and hangover after trial medication intake. Information is obtained by using both patient diaries and CRF-data from the treating physician. 50 patients are included in this trial, 43 of them constitute the per protocol subset of the analysis. The mean age was 46±13 years and women were 77% of the population. Significant efficacy of medication concerning sleep latency and duration, quality of sleep and achievement of refreshing sleep, was registered on days 4th and 15th of the trial. Improvement in sleep condition was seen in 85% of the patients on day 4th and 91% - on day 15th after trial medication ingestion. Improvement persists at follow-up without medication intake also. Sleep duration is improved in 96% of patients until mean 6.81

hours. Quality of sleep is getting better with every further tablet intake and the difference is reaching statistical significance on day 4, 15 and 20.

Medication is well tolerated with 42% of the patients developing at least one (in total 24) mild adverse reactions, mainly reported as sleepiness. Hangover was more pronounced in the first three days of treatment, with an improvement seen during the next days without losing efficacy. Serious adverse events are not seen and there was no evidence of "rebound" insomnia after treatment discontinuation.

KEY WORDS: insomnia, diphenhydramine, sleep latency, hangover, quality of sleep.

РЕЗЮМЕ

Броят на пациентите с инсомния се увеличава значително в последните години. За лечение на инсомията се използват голям брой медикаменти, между които водеща роля имат бензодиазепините с хипнотични свойства и напоследък някои нови небензодиазепиновите сънотворни. Ефективността на дифенхидрамина като сънотворно е доказана обективно (електроенцефалографски) и по субективни данни на пациентите в клинични проучвания. Целта на настоящето проучване е да се събере допълнително информация за ефективността и сигурността на медикамента при нарушения на съня в ежедневната практика. Дизайнът на проучването е отворен, еднотворен и неконтролиран, като е предвидено да се анализират данните от 50 болни в един изследователски център – клиника по неврология на МБАЛ "Ц.Йоанна". В проучването са включени мъже и жени на възраст над 18 и под 65 години, с оплаквания от нарушения в заспиването, поддържането на съня или и двете. Критериите за включване и изключване са строго дефинирани. Проучването обхваща 4 посещения на пациента, като се регистрират демографски данни, анамнеза на нарушението на съня, оценка на нарушението на съня и ефективността на лечението (качество на съня - по 5 степенна скала, латенция на заспиване, брой на събуждания през нощта, наличие на освежаващ сън, средна продължителност на

съня), наличие на съпътстващи заболявания и прием на медикаменти. Сигурността на лечение е оценена чрез регистриране на нежелани реакции и остатъчна седация след прием на медикамента. Данните се базират на до-сиета на пациента от лекуващия лекар и на дневници на съня попълнени от самите пациенти. В проучването са включени 50 болни, а от тях 43-ма са спазили протокола (PP група). 77% от участниците са жени. Средната възраст на всички участници е 46 ± 13 години. Установи се значителна ефективност на медикамента на 4-тия и 15-тия ден от приложението му по отношение на латенцията на заспиване, продължителността на съня, качеството на съня и наличието на освежаващ сън. На 4-тия и 15-тия ден 85% и съответно 91% от болните са имали подобрение на състоянието. Подобрението персистира и на проследяващата визита без прием на медикамент. По отношение на продължителността на съня тя е увеличена при 96% от болните до средно 6.81 часа. Качеството на съня се подобрява с всеки следващ прием, като промяната достига статистическа сигнификантност на 4-тия, 15-тия и 20-тия ден.

Поносимостта на препарата е много добра. 42% от болните съобщават за възникване на общо 24 лекостепенни нежелани реакции, като повече от половината са с характер на остатъчна седация. Процентът на болните с явления на седация е бил най-висок в първите три дни от лечението, а в последствие е намалявал, без при това да се загуби ефективността на медикамента. Не са установени наличие на сериозни нежелани реакции и "рибаунд" инсомния след спиране на лечението.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: инсомния, дифенхидрамин, латенция на заспиване, остатъчна седация, качество на съня.

Броят на пациентите с инсомния се увеличава значително в последните години. Според някои проучвания между 13 и 25% от населението съобщава за изразени трудности при заспиване, в поддържането на съня или за недостатъчно възстановителен сън, като при 84% от пациентите оплакванията продължават повече от година (1,2,3). За лечение на този значителен медицински проблем в практиката се използват голям брой медикаменти, между които водеща роля имат бензодиазепините с хипнотични свойства и напоследък небензодиазепиновите сънотворни от групата на имидазопиридините и циклопиролоните. Хипнотичните бензодиазепини обаче, притежават някои негативни ефекти като склонност към кумулиране и остатъчна седация след продължителна употреба, особено при средствата с по-дълъг полуживот. При сънотворните с кратък полуживот се наблюдава "рибаунд" ефект и по-често възникване на зависимост (4,5).

Антихистаминовите средства са широко известни за лечение на различни състояния, в които ключова роля играе хистаминът – алергични заболявания и в частност ринити, дерматити, конюнктивити, уртикария и астма. В хода на клиничната им употреба е установено и възникването на седация, която в началото е приемана изцяло за нежелан ефект (6). Подтискането на ЦНС от H1-антагонистите е доказано в клинични проучвания при животни и хора (7). По-старите антихистаминови средства имат изразен седиращ ефект и в практиката се наричат често "седиращи", за разлика от по-новите антихистамини, които са популярни като "неседиращи" (8).

Ефективността на дифенхидрамина като сънотворно е доказана в сравнение с плацебо, както обективно чрез анализ на електроенцефалографски записи (7, 9), така и по субективни данни на пациентите (10) за латен-

ция на заспиване, брой на събужданията и продължителност на съня. Доказан е и фактът, че дифенхидраминът преминава кръвно-мозъчната бариера и предизвиква хистаминова блокада на H1-рецепторите в ЦНС, предизвиквайки седация и подтискане на кашличния рефлекс (11,12).

Препаратът Calmaben® е регистриран на пазара за първи път в Австрия през 2000 година. Целта на настоящето проучване е да се събере допълнително информация за ефективността и сигурността на медикамента при нарушения на съня в ежедневната практика.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Дизайнът на проучването е отворен, едноцентров и неконтролиран, като е предвидено да се анализират данните от 50 болни в един изследователски център – клиника по неврология на МБАЛ "Ц.Йоанна". В проучването са включени амбулаторни и клинични пациенти от двата пола, на възраст над 18 и под 65 години, с оплаквания от нарушения в заспиването, поддържането на съня или и двете. Всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие в проучването. Изключващите критерии обхващат известна свръхчувствителност към дифенхидрамин, наличие в анамнеза на остри астматични пристъпи, феохромоцитома, глаукома, конвулсивни състояния, стеноза на пилора или ахалазия на кардията, хипертофия на простатата с наличие на остатъчна урина, остро или хронично чернодробно заболяване, наличие на сърдечни аритмии и брадикардии, патологично удължаване на QT-интервала, хипомагнезиемия или хипокалиемиа, алкохолна злоупотреба, и употреба на наркотични вещества, бременност и лактация. В проучването не са включвани и пациенти, които приемат моноаминооксидазни инхибитори, други хипнотични или психотропни средства, опиоидни аналгетици, антихолинергични или антиаритмични средства, които биха могли да удължат QT-интервала.

Проучването обхваща 4 посещения на пациента – включваща визита (ден 0), визита след три дни лечение (ден 4), визита след 14 дни лечение (ден 15) и проследяваща визита на 20-тия ден (5 дни след спиране на лечението). При включване на пациентите в проучването се регистрират демографски данни, анамнеза на нарушението на съня, оценка на нарушението на съня (качество на съня - по 5 степенна скала: 1 - много добро, 2 - добро, 3 - средно, 4 - по-скоро лошо и 5 - лошо, латенция на заспиване, брой на събуждания през нощта, наличие на освежаващ сън, средна продължителност на съня през предходната седмица), наличие на съпътстващи заболявания и прием на медикаменти. Регистрират се ЕКГ и ниво на серумни електролити, включително магнезий. Извършва се соматичен и неврологичен преглед, както и тест за бременност на жени в детородна възраст. Ако пациентът отговаря на критериите за включване и няма изключващи критерии, той получава карта дневник за попълване на параметрите на съня както и таблетки Calmaben® 50 мг с инструкция да приемат по 1 таблетка вечер 15-20 минути преди лягане.

По време на последващите две визити се събира информация относно нарушението на съня, наличие на остатъчен ефект на следващия ден, оценка на лечението от лекаря, наличие на съпътстваща терапия и нежелани реакции. Заключителната проследяваща визита отново събира данни за нарушението на съня с цел установяване на наличен "рибаунд" ефект.

Ефективността на изследвания медикамент се опре-

деля от регистриране на следните параметри: субективни данни за латенцията на заспиване, за качеството на съня (по 5 степенна скала: 1 - много добро, 2 - добро, 3- средно, 4- по-скоро лошо и 5 - лошо) според пациента и лекаря, средния брой на събужданията през нощта и дали сънят е бил отморяващ или не. По време на приема на медикамента пациентите попълват и дневник, в който всяка сутрин се отразяват датата и часът на приемане на медикамента, дозата на приетия медикамент, броя на събужданията, качеството на съня, продължителността на съня и продължителността на най-дългия период без събуждане, както и наличието и интензивността на остатъчния ефект от медикамента на следващата сутрин. Задължително се отразява и причината за прекъсване на лечението, ако има такава.

Сигурността на лечението е проследена за времето на цялото проучване, като за нежелана реакция се приема всяко отклонение от състоянието на пациента спрямо времето отпреди включването му в проучването – отклонения в параклиниката, интеркурентно заболяване, симптом или злополука, независимо от това дали събитието се оценява като свързано с прилаганото лечение или не. Всяко нежелано събитие по възможност се описва по продължителност, тежест и по връзка с прилаганото лечение. Допълнително за определяне сигурността на лечението се анализира и възможността за възникване на остатъчен ефект (сънливост, отпадналост, намалена скорост на реагиране) на сутринта след прием на медикамента, както и степента на възникване на феномен на отнемане (“рибаунд” ефект) след окончателно спиране на лечението (влошаване на състоянието спрямо момента на включване в проучването).

Данните се регистрират в досиета на пациента от лекуващия лекар и в дневници на съня от самите пациенти. Данните са обработени статистически за цялата популация, която сме възнамерявали да лекуваме (ITT – intent-to-treat) и за групата, която е спазвала протокола и е била на лечение за 14 дни (PP – per protocol). В анализа на данните за сигурността на медикамента са включени всички пациенти провели минимум 3 дневен курс на лечение.

Главният критерий за ефективността на Caltaben® е наличието или не на “положителна” промяна по отношение на качеството на съня чрез дихотомна променлива - да/не. Като допълнителни критерии за ефективност са оценени “положителната” промяна на резултата за качество на съня, промяната в средната латенция на заспиване и продължителност на съня, намаляването на броя на събужданията, както и общата оценка на ефикасността на медикамента.

Удовлетворението на пациента от лечението се определя допълнително от регистриране на желанието му да продължи лечението си с Caltaben® след приключване на проучването.

Демографските и базисни данни по отношение на съня (ординални данни) са определени с помощта на дескриптивна статистика и са представени като средна стойност, медиана, минимум, максимум, стандартно отклонение и стойности на 25 и 75 перцентил. За оценка на номиналните променливи са използвани честотни таблици.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 50 болни. Една жена отпадна поради наличие на хипомагнезиемия и хипокалиемия, а група е оттеглила съгласието си за участие, поради което сигурността на медикамента е оценена в по-

пулация от 48 болни (ITT група). 43 пациенти са спазвали протокола на проучването (PP група). 77% от участниците са жени. Горната граница на възрастта за това проучване е 65 години, поради наличие на информация за влошаване на когнитивните функции при пациенти в напреднала възраст. Независимо от това по решение на изследователя са включени трима болни на възраст малко над 65 години. Средната възраст на всички участници е 46 ± 13 години.

Основни причини за започване на лечение са трудност при заспиване (41%), при поддържане на съня (14%) или комбинация от двете (45%). При 17 болни (34.7%) причината за възникване на нарушението на съня е била известна в началото на проучването: наличие на съпътстващо заболяване при 2 болни, остър ситуационен стрес при 14 болни и прием на медикамент предизвикващ безсъние при 1 болен.

При включването в проучването 20.4% (10 болни) от пациентите са имали съпътстващи заболявания, като най-често срещани са артериална хипертония самостоятелно или в комбинация с исхемична болест на сърцето, дислипидемия, полиневропатия, шийна остеохондроза, спондилоартроза и депресия (2 болни).

18.8% (9 болни) са получавали съпътстваща медикация за техните заболявания, 20.4% (10 болни) са били вече лекувани за безсъние – от тях голяма част (83%) за повече от четири седмици. В хода на проучването Caltaben® е приеман за средно 12.5 дни (3 до 14 дни) за цялата група болни.

В началото на лечението (ден 0) пациентите са оценили качеството на съня си със средно 4 точки като по-скоро лошо (37% - средно, 47% - по-скоро лошо и 16% - лошо), а 96% от болните са се събуждали средно три пъти на нощ. Само 12% от пациентите са се събуждали отпочинали след сън със средна продължителност от 4.5 часа. Латенцията на заспиване е била средно 74 ± 34 минути.

След три дни лечение (ден 4) е регистрирано видимо подобрение и ефектът на медикамента е настъпил за средно 39 ± 22 минути, като при 19% от болните сънят е настъпил в рамките на 20 минути, а при 60% - в рамките на 30 минути. 85% от болните са заявили, че имат подобрение в качеството на съня на четвъртия ден, 79% са били отпочинали след събуждане. Броят на нощните събуждания е намалял на 1.5 пъти, като събуждане е било регистрирано при 83% от болните. Остатъчен ефект е регистриран при 21% от пациентите след 3 дни лечение (табл. 2). Четирима болни са прекратили участието си в проучването след третия ден на лечението. Промяната в параметрите на съня на четвъртия ден спрямо деня на включване в проучването е представена в таблица 1. Броят на болните с добра и много добра оценка на качеството на съня според лекаря е 65% (табл. 3).

След 14 дни лечение (ден 15), подобрението в състоянието на болните продължава и ефектът на медикамента е почувстван след средно 28 ± 12 минути, като при 46% от пациентите сънят е настъпил в рамките на 20 минути, а при 85% - в рамките на 30 минути. 91% от болните са заявили, че имат подобрение на качеството на съня, като средният брой събуждания е останал 1.5 пъти на нощ. Прави впечатление обаче тенденция към удължаване на най-дългия период без събуждане от малко под 5 часа в началото до 6 часа в края на проучването. Процентът на болните, които са се събудили отпочинали на сутринта е 84%, а остатъчен седативен ефект на сутринта е имало при 14% (табл. 2). Според

дизайна на проучването приемът на медикамент се прекратява на 15-тия ден, но 77% от пациентите са заявили, че ще ползват Calmaben® и в бъдеще. Броят на болните с добра и много добра оценка на качеството на съня според лекаря е 86% (табл. 3).

В проучването е предвидена и допълнителна визита (ден 20), най-малко 5 дни след спиране на лечението, с оглед уточняване на наличие на “рибаунд” ефект. Според получените резултати не се наблюдава влошаване в оплакванията на пациентите спрямо началните и подобрението на състоянието им се запазва. Средната латенция на заспиване на пациентите е 39 ± 21 минути, качеството на съня е оценено със средно 2 точки като добро, средният брой събуждания е 1.5 пъти на нощ (съобщени при 86% от болните), а 93% от участниците са се събудили отпочинали на сутринта. 86% от пациентите продължават да считат, че имат подобрение в качеството на съня (табл. 2), а общо 72% оценяват съня си като добър и много добър. Според лекаря оценката на лечението с Calmaben® е продължила да бъде добра и много добра при 86% от болните по време на проследяващата визита (табл. 3).

Причините за преждевременно прекратяване на лечението при 18.4% от пациентите са както следва: отегляне на информираното съгласие при 7 болни (при 3-ма липса на ефективност), странично явление - при 1 болен и друга причина – при 1 болен.

По време на проучването са регистрирани общо 24 нежелани реакции при 41.7% от болните, като най-често се съобщава за сънливост на сутринта след употреба на Calmaben® (58.3%). Нежеланите реакции са били леко-степенни (88%) и не е регистрирано сериозно нежелано събитие. Само при две от описаните нежелани реакции е отхвърлена възможната връзка с приложението на Calmaben®. Според оценката на лекуващия лекар остатъчната седация на 4-тия ден от лечението е наблюдавана при 20.8% от болните, а на 15-тия ден – при 14% от тях. Според дневниците на болните остатъчната седация се е движела между 14 и 33%. Остатъчната седация е оценена като лека до умерена и е посочена средна продължителност 2.7 до 5 часа. Процентът на болните изпитващи остатъчни ефекти на сутринта след приема е бил най-голям в първите дни на лечението и постепенно е намалявал до края на лечението. При един болен е описано възникване на леко двигателно безпокойство.

ОБСЪЖДАНЕ

Представеното клинично проучване фаза 4 има за цел да установи ефикасността и безопасността на приложение на дифенхидрамин хидрохлорид Calmaben® като сънотворен медикамент при 50 болни с хронична инсомния в един изследователски център – клиника по неврология на МБАЛ “Св.Йоанна”.

77% от изследваните пациенти са жени, което отговаря на данните от литературата за епидемиологията на инсомнията (13). Възрастта на пациентите е средно 46 години и е малко по-ниска от очакваната във връзка с изискванията за сигурност на приложение на дифенхидрамин, а именно да се включват само пациенти под 65 години. Критериите за включване и изключване са съобразени стриктно с продуктовата характеристика и листовката на медикамента, като са взети допълнителни мерки за предотвратяване на включване на бременни жени и пациенти с хипокалиемия и хипомагнезиемия.

Ефективността на Calmaben® е оценена според про-

мяната в латенцията на заспиване, продължителността на съня, продължителност на най-дългия период без събуждане, брой на събужданията и качеството на съня по 5-степенна скала (1-много добро до 5-много лошо качество на съня). Calmaben® показва видима и статистически значима ефективност още след 3 дни лечение, като подобрението в качеството и характеристиките на съня се засилват след 14 дни лечение и персистират и след спиране на лечението (таблицы 1,2,3). Латенцията на заспиване в началото на проучването е средно 74 минути, а настъпването на съня след три дни прием на медикамента е след 39 минути (15 до 120 минути), респективно след 14 дни лечение – средно 28 минути (10 до 60 минути). Между включващата визита и визитата след 3 дни лечение латенцията на заспиване е намалена при 76.6% от болните (с 10 до 100 минути), като при 17% от пациентите латенцията на заспиване е непроменена. На 15-тия ден от започване на терапията 87.8% от болните са съобщили за намаляване на латенцията на заспиване, а при трима болни (7.3%) – тя е останала непроменена. На проследяващата визита (без прием на медикамент) латенцията на заспиване продължава да е средно 39 минути, което отговаря на намаление от около 50%. В отсъствието на обективни полисомнографски данни и при отчитане на факта, че субективните данни за латенцията на заспиване съответстват на измерените обективно параметри, можем да твърдим, че установеното от нас скъсяване на периода до заспиването отговаря на представените в литературата данни за ефекта на повечето сънотворни медикаменти от бензодиазепинов и небензодиазепинов вид – 20-60 минути (14). Значителен и статистически значим ефектът на медикамента върху продължителността на съня, която при включване в проучването е била средно 274 минути и се е увеличила с 45% до средно 396 минути на проследяващата визита (табл.1.). Субективната оценка за продължителността на съня показва резултати сравними и по-добри от тези регистрирани полисомнографски в проучвания на групи сънотворни медикаменти (14,15).

Важен критерий за ефективността на сънотворните медикаменти е постигането на задоволително качество на съня, като оценката на качеството на съня е изцяло и много субективен параметър. Някои болни считат, че са спали добре, ако се събудят отпочинали на сутринта, независимо от продължителността на съня. Други пациенти имат нужда от достатъчно продължителен или непрекъснат сън. За това най-важният критерий за оценка на ефективността на медикамента в това проучване е разликата в средната оценка за качеството на съня при включването в проучването и след 14 дни лечение (по 5 степенна скала: 1 - много добро, 2 - добро, 3- средно, 4- по-скоро лошо и 5 - лошо). След 3 дни лечение 91.6% от болните са с подобрение в качеството на съня между 1 и 4 точки, 6.3% (трима болни) – са без промяна в резултата, а при един болен (2.1%) има влошаване от средно към по-скоро лошо качество. В края на лечението е регистрирано подобрение в качеството на съня при всички проследени болни, с изключение на трима, при които качеството на съня е останало непроменено. Значителен е процентът на болните, които са се събуджали отпочинали в сравнение с периода преди началото на лечението (табл.2).

Положителните ефекти от лечението с Calmaben® продължават и няколко дни след спиране на лечението, като са запазени тенденциите по отношение на качеството на съня и латенцията на заспиване. Процентът болни, които са се събудили отпочинали на сутринта до-

ри е нарастнал (табл.1,2,3). Възможно обяснение на това продължаващо подобрене на състоянието е прекъсването на порочния кръг в поведенческите реакции свързани с възникване на оплакванията от хронична инсомния (16). Не се доказва наличие на "рибаунд" ефект на проследяващата визита и не са регистрирани нежелани събития, които да показват "феномен на отнемане" при спиране на лечението. Добрата ефективност на медикамента е потвърдена както от лекуващия лекар, така и от данните от дневниците на пациента.

Ако се вземат под внимание индивидуалните данни на пациентите за периода на лечение се получава средна оценка за качество на съня от 2.41, която отговаря на "добро" качество. Средно 90% от болните съобщават за подобрене в състоянието си. По отношение на продължителността на съня тя е увеличена при 96% от болните до средно 6.81 часа. По отношение на продължителността на съня не се наблюдава ясна разлика между първия и 14-тия прием на медикамента, докато качеството на съня се подобрява с всеки следващ прием.

85% и 91% от пациентите оценяват, че имат подобрене на съня на 4-тия и съответно на 15-тия ден от приема на медикамента. Поради добрата поносимост и ефективност на Calmaben®, 92% от болните продължават лечението си след 4-тия ден, а 77% от пациентите са заявили, че биха ползвали препаратата и в бъдеще след приключване на настоящето проучване.

Според оценката на лекаря качеството на съня е било "много добро" и "добро" при 65% от болните на ден 4-ти и при 86% на ден 15-ти и ден 20-ти от проследяването.

Средно 42% от болните съобщават за възникване на общо 24 нежелани реакции, като повече от половината са определени като "сънливост". Последната е проследявана с повишено внимание в комбинация с останалите характеристики на остатъчна седация. Според записите от лекаря на 4-тия ден от лечението 20.8% от болните съобщават за остатъчна седация, а на 15-тия ден този процент е намалял на 14%. Според дневниците на пациентите остатъчна седация е на лице при 14.3% до 33.3% от болните. Остатъчната седация е преценена като лекостепенна до умерена и е била с продължителност 2.7 до 5 часа. Процентът на болните с явления на седация е бил най-висок в първите три дни от лечението (33.3%, 29.2%, 29.6%), а в последствие е намалявал, без при това

нието. Явления на остатъчна седация са налице както при сънотворни от бензодиазепиновия ред, така и при някои не-бензодиазепинови сънотворни със средна продължителност на ефекта (14). Те са познати и при приложение на дифенхидрамин от предишни проучвания и не са необичайни (3,6). Ефектът на възникване на "сънливост" при употреба на Calmaben® е съпоставим с този на други седирани медикаменти с подобно време на полумелиминация (3.5-17 часа). Нежеланите реакции описани в проучването са лекостепенни (88%). Не са регистрирани сериозни нежелани реакции. В общи линии и пациентите и лекаря определят поносимостта и ефективността на

Таблица 1. Промяна на параметрите и качеството на съня в хода на проучването

	Ден 0	Ден 4-ти	Ден 15-ти	Ден 20-ти
Качество на съня /скала от 1 до 5/	3.8±0.7	2.0±0.9 P<0.001**	P<0.001* 2.3±0.8	1.6±0.9 P<0.001***
Латенция на заспиване /мин./	74±34	39±22 P<0.001**	28±12 P<0.001*	39±21
Продължителност на съня /мин./	274±71	-	-	396±65 P<0.001***

P<0.001* - статистически сигнификантна разлика на ден 4 спрямо ден 0
P<0.001** - статистически сигнификантна разлика на ден 15 спрямо ден 0
P<0.001*** - статистически сигнификантна разлика на ден 20 спрямо ден 0

Таблица 2. Субективна оценка на лечението (дневници на пациента и оценка на лекаря)

	Ден 0	Ден 4-ти	Ден 15-ти	Ден 20-ти
Процент болни с отморяващ сън	12%	79%	84%	93%
Процент болни с подобрене в съня	-	85%	91%	86%
Брой събуждания през нощта	3	1.5	1.5	1.5
Процент болни с остатъчна седация	-	21%	14%	-

Таблица 3. Подобрене в качеството на съня в хода на проучването

	Ден 0 /оценка на болния/	Ден 4-ти /оценка на лекаря/	Ден 15-ти /оценка на лекаря/	Ден 20-ти /оценка на лекаря/	Ден 20-ти /оценка на болния/
% болни с много добро качество /1/	няма	42%	61%	58%	7%
% болни с добро качество /2/	няма	23%	25%	28%	65%
% болни със средно качество /3/	37%	29%	9%	9%	21%
% болни с по-скоро лошо качество /4/	47%	6%	5%	5%	5%
% болни с лошо качество /5/	16%	няма	няма	няма	2%

да се зазуби ефективността на медикамента. За жалост не са документирани анамнестичните данни за сънливост след ставане от сън, тъй като при болни с тежка инсомния, сутрешната седацията предхождаща терапията е понякога по-значителна от тази по време на лече-

Calmaben® като добра и много добра.

Данните от нашето проучване, макар и лимитирани от липсата на полисомнографско проследяване, показват значителна ефективност и сигнификантно подобрене на най-важните субективни параметри касаещи

нощния сън и са съпоставими с информацията в досегашната литература по темата, отразена и в продуктивната информация за медикамента. Поносимостта на препаратите е много добра, с изключение на остатъчните ефекти след събуждане, които са лекостепенни и намаляват в хода на лечението. Прилаган в дозировка 1 таблетка вечер 15-20 минути преди сън, Салтабен® има своето място в лечението на хроничното безсъние, особено при пациенти с чести събуждания през нощта или ранно сутрешно събуждане, където съвременните кратко действащи сънотворни средства са по-малко ефективни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saletu, B., et al. Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. *Neuropsychobiology* 1997;36 :130-152.
2. Maczaj, M. Pharmacological treatment of insomnia. *Drugs* 1993;45: 44-55.
3. Kudo, Y., Kurihara, M. Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol* 1990;30:1041-8.
4. Kupfer, D.J., Reynolds, C.F. Management of insomnia. *NEJM* 1997;336:341-346.
5. Parrino, L., Terzano, M.G. Polysomnographic effects of hypnotic drugs: a review. *Psychopharmacology* 1996; 126: 1-16.
6. Teutsch, G., et al. Hypnotic efficacy of diphenhydramine, methapyrilene, and pentobarbital. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1974; 17(2):195-201.
7. Saitou, K., Kaneko, Y., Sugimoto, Y., et al. Slow wave sleep-inducing effects of first generation H1-antagonists. *Broll. Pharm. Bull.* 1999; 22(10):1079-82.
8. Andersen, M. Antihistamines (H1-receptor antagonists). In: Dukes, M.N.G. and Aronson, J.K., editors. *Meyle's Side Effects of Drugs*, 14th Edition. Elsevier Science B.V. 2000;15:481-491.
9. Saletu, B., et al. Pharmacodynamic studies of a combination of lorazepam and diphenhydramine and its single components: electroencephalographic brain mapping and safety evaluation. *Current Therapeutic Research* 1988 Dec.; 44 (6):909-37.
10. Preston, K.L., Wolf, B., et al. Subjective and behavioral effects of diphenhydramine, lorazepam, and methocarbamol: evaluation of abuse liability. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 262(2):707-720.
11. Kamei, J., Hirano, S., Miyata, S., et al. Effects of first- and second-generation histamine-H1-receptor antagonists on phenobarbital induced loss of the righting reflex in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Pharmacol Sci* 2005;97:266-72.
12. Garnett, W.R. Diphenhydramine. *Am Pharm* 1986; NS26:35-40.
13. Rosekind, M.R. The epidemiology and occurrence of insomnia. *J Clin Psychiatry* 1992;53 (Suppl.6):4-6.
14. Wagner, J., Wagner M.L. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Medicine Reviews* 2000;4(6):551-581.
15. Mendelson, W.B., Jain, B. An assessment of short-acting hypnotics. *Drug Saf* 1995;15:257-270.
16. Yang, C.M. Insomnia. *Continuum /Lifelong learning in neurology/* 2002;8 (6):106-118.

Адреси за кореспонденция:

Доц.М. Миланова, Клиника по неврология, МБАЛ "Ц.Йоанна", София 1257, ул. "Бяло море"8; тел. 9432 571; milanova_m@dir.bg
 Beate Panosh, MD;
 Fokus Dr.Panosch KEG; Mentlgasse 10; A-6020 Innsbruck, Austria; beate.panosch@i-med.ac.at

Информации и рецензии

ЕДИН ЗАСЛУЖЕН ЮБИЛЕЙ – 80 ГОДИШНИНАТА НА ПРОФ. НИКОЛА ИВАНОВ КИЛИМОВ



30 Май 2005 г. Гала вечер в Националната опера в Рим. На сцената Президентът на Международния център за Култура, Изкуство, Наука и Социална ангажираност г-р Антонио Морганте / вторият отляво/ връчва наградата „Foyes des Artistes – златен медал и грамота – 2005 „ за високи научни постижения“ на проф. Никола Килимов.

Проф. Никола Ив. Килимов, д-р през настоящата 2006 г. навърши 80 години. По повод юбилея, смятаме да отбележим в общи линии извървения от него творчески път и някои особености в научно-изследователската му дейност.

Никола Килимов е роден в Пловдив. Медицина завършва в София през 1951 г.. Работил е в Университетската клиника по неврология в Пловдив като клиничен ординатор /1953-1956 г./ Там получава специалност по неврология. След това /1956-1961 г./ завежда неврологичен кабинет в I-ва поликлиника в Пловдив, където изготвя, а по-късно /1964 г./защитава дисертация на тема: „Прочувания върху лечебните възможности на нивалина“, за която му е присъдена научна степен „Кандидат на медицинските науки“. От 1961 г. до 1983 г. е на работа в БАН – Група по неврология и психиатрия, базирана в Университетските клиники по неврология, психиатрия и неврохирургия в София. От 1983 г. до пенсионирането му през 1991 г. е на работа в Катедрата по неврология на Медицинския факултет в София. Последните години е ръководил Клиниката по детска неврология към Катедрата. През 1984 г. защитава дисертация на тема: „Лицев нерв – двигателни функции в норма и при болестни увреди“ и придобива научната степен „Доктор на медицинските науки“. През 1988 г. му е присъдено научно звание „Професор по неврология“.

Научно-изследователската дейност на проф. Килимов обхваща проблеми от почти всички области на неврологията. Отражена е в над 140 публикации на български,

немски, английски, италиански, френски и руски език.

За своята научно-изследователска дейност проф. Килимов следва примера на своя учител академик Георги Узунов: от клиничното наблюдение и изследване да се търсят патогенезни механизми, които разкриват по-дълбоко същността на заболяването, на реактивността на нервната система, на нейните функции при болестните увреди, и косвено – в норма. Известно е, че академик Г. Узунов бе сторонник и на по-широко, но адекватно на изследователската цел ползване на експериментни върху животни.

Проф. Килимов е един от първите, въвели у нас ЕМГ метод /1966 г./, включително транскраниалната електромагнитна стимулация /1990 г./ ЕМГ метод ползва като допълнение и разширяване на неврологичното изследване.

Проф. Килимов е провеждал експериментални изследвания върху животни: За влиянието на нивалина върху централната /1961 г./ и върху периферната /1962 г./ нервна система при зайци; Въвел е у нас модела на експерименталната епилепсия при аудиогенни плъхове /1965 г./; За влиянието на радиацията от гама лъчи върху периферните нерви у плъхове /1973 г./ Предпочитанието му е да ползва, където това е възможно – клиничния експеримент върху хора. За илюстрация:

Извеждането на пациент (1) /1974 г./ от пристъп на миоплегия пароксизмалис с най-ниско ниво на калия в серума – 1,5 мЕкв/л. Етапното венозно въвеждане на калиев йодид се предхожда от проследяване на калия в серума от една страна, и от друга – сърдечно-съдовата дей-

ност /ЕКГ/ и чрез ЕМГ – функционалното състояние на периферните нерви, нервно-мускулното провеждане и непосредствените промени в мускулите. Етапното проследяване на тези показатели, съпоставяни с терапевтичното повишаване на калия в серума, излиза от рамките на пасивното клинично наблюдение и придобива облика на клиничен експеримент. При този експеримент се разкрива, че при ниско ниво на калия, зъбецът Т от ЕКГ почти липсва. Ниското ниво на калия не влияе върху скоростта на провеждане на периферните нерви; не повлиява и функциите на нервно-мускулния синапс. Единствено блокира мускулната възбудимост – при опит за волево съкращение на напречно-набраздените мускули се установява пълно биоелектрично мъчание. Зъбецът Т от ЕКГ и акционните мускулни потенциали се възстановяват постепенно и съответно на повишаване на нивото на серумния калий до достигане на нормалните му стойности.

Като клиничен експеримент са ползвани пациенти (2) със стереотаксично транскутанно прекъсване на спино-таламичния път на ниво С2-С3, провеждано с терапевтична цел – премахване на непоносими болки от различни болки от различни неопластични процеси в гръдния кош и абдомена. Изследването на мигателния рефлекс /МР/ чрез ЕМГ методика преди и след оперативната намеса, установява липса на хабитуация при серийни стимулации за предизвикването му, след прекъсване на спино-таламичния път. Този клиничен експеримент разкрива значението на спино-таламичния път за хабитуацията, която е съществен психофизиологичен феномен на централната нервна система.

Проф. Килимов бе един от първите, разкрили нови терапевтични възможности на българския антихолинестеразен медикамент Нивалин. Изследванията му включват експерименти върху животни за неговото действие върху периферната и централна нервна система, съпроводени от редица приложения върху болни с различни неврологични заболявания.

Проф. Килимов е провеждал системни проучвания върху двигателните функции на лицевия нерв в норма и при болестни увреди. С приносен характер са проучванията му върху лицевия хемиспазъм, синдрома „асиметрично плачещи лица“, лицевата хемиатрофия и хемипертертофия, изследванията върху контралатералната реинервация при дегенерация на единия лицев нерв. С приносен характер са и проучванията върху рефлексната гъза на МР. За естествен експериментален модел са ползвани болни, при които в провеждана с лечебна цел хирургическа интервенция: невротомия на нервус тригеминус, фацио-хипоглосална анастомоза, прерязване на лицевия нерв при радикална операция на тумор в паротидната жлеза и др. Към приносите му относно структурата на МР, създава хипотезите:

а/ Съществуването на древен МР, аферентните влакна на който се образуват от задните коренчета на С2, С3, подтиснат от новите аферентни влакна от системата на тройния нерв.

б/ МР не е вроден завършен, а се развива със съзряването на нервната система и обучение.

Като обобщение на тези си изследвания проф. Кили-

мов изтъква, че структурните и функционални особености на лицевия нерв и мимичните мускули се определят от специфичния им характер – да отразяват емоционалното състояние и отношение на човека. Това разкриват и неговите анализи върху мимичната и жестава изразност в образите на стенописите в Боянската църква (3). Посочва, че Боянският майстор, като преодолява каноните на иконографията, създава първата портретна живопис в България в зората и на Италианския ренесанс. За съпоставяне: Джото ди Бондоне /1267-1337 г./ е роден няколко години след сътворяване стенописите в Боянската църква /1259 г./.

За първи път у нас проф. Килимов описва самостоятелно или със сътрудници клинични наблюдения и клиничко-ЕМГ корелации при: Миоплегия пароксизмалис /1956 г./; Псевдомиопатна форма на спинална мускулна атрофия Кугелберг-Веландер /1968 г./; Спинална мускулна атрофия тип Вулпиан-Бернхард /1984 г./; Центронуклеарна миопатия /1973 г./; Липодистрофия цефало-торацика /1968 г./; Прогресивната лицева хемиатрофия /1968 г./; Ювенилна булбарна парализа /синдром на фацио-Лонге/, съчетана със синдрома Елерс-Данлос /1990 г./; Посредством ЕМГ метод прецизира увредите на нервната система при Акропатия улцери-мутиланс ет деформанс псевдосирингомиелистика /1968, 1970, 1977 г./.

Първи в нашата литература са и публикациите му върху: Пораженията на централната нервна система при ужиания от пчели и оси /1956 г./; Клиниката на субарахноидните хеморагии /1959 г./; Костните увреди при кортикостероидното лечение /1968 г./; Салмонелозните менингоенцефалити / 1971 г./.

Проф. Килимов проследява повече от 40 години фамилия с Неврална мускулна атрофия Шарко-Мари-Тут със зенични аномалии (4). Изследванията му са цитирани в Многомомника по „Невро-офтальмология“ (5). През 2004 г. фамилията е изследвана от широк екип специалисти от България и Белгия. Молекулярно-генетичното изследване е показало, че се касае за мутация в периферния миелин протеин нула /Asp35Tut/. Съобщението е докладвано и оценено като най-добро на 36-ия Международен Дунавски симпозиум по неврология в София /15-18 Септември 2004 г./.

Висока оценка за научно-изследователските постижения на проф. Никола Килимов е присъдената му авторитетна международна награда „Foyes des Artistes – Златен медал и диплом“ /Рим, 2005 г./.

Редакцията на списанието приветства юбиляра и му пожелава здраве и сили за несекващо творческо дълголетие.

1. Йорданов Б., Килимов Н., Петрова Ю.: Успоредни биохимични, ЕКГ и ЕМГ изследвания по време на тежък пристъп от хипокалиемична миоплегия. Неврология, психиатрия и неврохирургия, 1974, 13, 6, 486-491.
2. Kilirov N., Linke D.: Alteration in blink reflex after chordotomy. Electromyography and clinical Neurophysiology, 1978, 18, 3-10.
3. Kilirov N.: Mienenspiel und Gesten als Ausdruckserscheinungen in den Wandmalereien der Kirche in Bojana. Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie, 1982, 34, 7, 422-428.
4. Kilirov N.: Charcot-Marie-Tooth Neural Muscular Atrophy with Pupillary Anomalies. European Neurology, 1973, 10, 5, 292-300.
5. Miller N. R.: "Walsh and Hoyts' - Clinical Neuro-Ophthalmology". Fourth Edition, Volume Two, p. 493, Baltimore, London... Williams & Wilkins, 1985.

Рецензия

НА КНИГАТА ОТ ПРОФ. Д-Р НИКОЛАЙ УЗУНОВ, ДМН – „ПРИНЦИПИ И ЗАКОНИ В ОБЩАТА ПСИХОЛОГИЯ”, СОФИЯ, „СИЕЛА”, 2005

Капиталният труд „Принципи и закони в общата психология” от проф. Николай Узунов, излязла наскоро от печат, отразява събирани в повече от половин столетие познания в областта на анатомията и физиологията на нервната система, психологията и психопатологията, на господстващите през тези десетилетия теории и хипотези в медицината, биологията, философията. То е пречупено, обобщено и осмислено от богатия жизнен и професионален опит на автора. Проф. Н. Узунов извървява професионалния си и служебен път в университетските клиники по неврология и психиатрия в Пловдив и София.

Анализът на функциите на нервната система дава основание на Н. Узунов да формулира значението ѝ като „информационно-приспособителна система”. Акцентира, че тя е колкото аферентна /информационна/, толкова и еферентна /дейностна/.

Първата сигнална система по Павлов, Н. Узунов формулира като „Предметна, познавателно-дейностна система”, а втората – „Словестна, познавателно-дейностна система”. За особеноата от К. Заимов трета – „Нагонно-емоционална система” с особеноата роля на включените в нея репродуктивни функции, Н. Узунов я приема и определя като „Нагонно, емоционално-дейностна система”. Н. Узунов предлага и четвърта – „Волева, изборно-дейностна система”. Тя реагира по реципрочен принцип според съзнателния избор на мотивите за цел с „да” или „не”, действие или бездействие /стр. 67/.

Учението за рефлексите Н. Узунов приема като изходно начало за разбиране структурата и функцията на всички равнища в йерархически сложната постройка на нервната система, за да достигне до интерпретиране и на „надрефлекторното” и „нерефлекторно свободно” мислене и поведение.

Н. Узунов съпоставя условните рефлексии по Павлов с тези на бихейвиористите. Условният гразнител по Павлов предхожда безусловния по модела на „подкреплението”. При бихейвиористите, плъхът, поставен в „кутията на Скинър”, за да получи храна /”възнаграждението”/, трябва да извърши определени действия /натискане на бутон и гр./ При Павлов стимулът води до реакция /C>P/. При Скинър това е обратно: поведението предхожда и обуславя стимула /наградата; П>C/. Тези два начина на изграждане на връзки, оказват според Н. Узунов, че условните рефлексии не са еднопосочни, а двупосочни явления и заключават „затова според нас, Павловското учение, бихейвиоризма и необихейвиоризма, доколкото се занимават с изучаване на менталните способности, представляват по същество етапи в учението за нервизма” /стр. 92/.

Н. Узунов разглежда и някои тясно свързани с психологията философски течения. Той се противопоставя на гносеологичния възглед на ремкеанството /Д. Михалчев/ и на диалектико-материалистичното гледище /К. Маркс, Вл. Ленин, Т. Павлов/ за съзнанието като „субективен образ на обективния свят”. На основата на съвременни знания от частните науки той формулира свое виждане според есето „Възприятието на предметите от външния, реален свят, е съзнателно, примерно, гецалт припознаване, разпознаване, назоваване, осмисляне. То е цялостно, предметно обвързано научаване, преживяване, емоция, реално, обективно,

словесно знание за външните реални обекти ...” /стр. 361-362/. Критиката на Н. Узунов към Марксическата философия, че съзнанието не е само отражение, а обладава и вродени особености /инстинкти, нагони/, не е основателна. Тези вродени особености се въграждат и изясняват върху основния принцип за същността на съзнанието. Н. Узунов надценява и ролята на личността, на „героите” в историческите процеси. В тази насока добре би било Н. Узунов да се ползва от почитания и от него именит наш философ Д. Михалчев в дискусиата му с проф. Ст. Консулов в навечерието на Втората световна война.

За да достигне до човека, Н. Узунов със завидна широта на познанията си, проследява най-общите закони в развитието на природата, с животинския и растителен свят в нея /Ламарк, Дарвин, Мендел, гр./.

Според Н. Узунов мозъкът има „... сензорна и информационно-адаптивна способност ... хранилище на вродена, генетична и научена информация ... свързва, създава, преобладава и се справя с нещата в нашия реален свят ... Чрез езика той е познавател, посредник при общуването на хората. Мозъкът е автор, първа и последна причина, разумът на земята” /стр. 144/. Последното изречение, от чисто философско гледище, би понесло упрека, че е пропито от идеалистическото разбиране относно първичността между материя и съзнание.

Представените множество оценки и формулировки от различни автори за значението на „най-гениалното творение на природата” не са проява на „еклектизъм”. Те отразяват, осветляват от различни аспекти структурните и функционални характеристики на мозъка с висока научна и художествена изразност.

Разделът „Инстинкти, потребности, разстройства” е представен с широта на информацията за различните възгледи и схващания, че възхищава с осведомеността, със способността на автора да ги интерпретира и обобщава в свои виждания /стр. 313/: „Инстинктите, във връзка със схващането ни за човешката психика, са част от вътрешния, програмиран в еволюцията, Аз-свят. За разлика от тях, вродените елементарни и сложни безусловни рефлексии са фиксирани, стереотипни физиологични и патологични, несвързани с емоции мускулни отговори”. За оригинални виждания на автора посочваме:

Съществената разграничителна граница между инстинктите и сложните безусловни рефлексии;

Определението на инстинктите като програмирани в еволюцията и препрограмирани в личния живот бинарни победенчески актове, носещи удоволствие при задоволяването им.

Емоциите, според Н. Узунов са телесни и невроендокринно обусловени преживявания, а чувствата – като лична позиция и мотивация.

Според Н. Узунов „... словото, речта, езика разглеждаме като научена, програмирана и препрограмирана, мозъчно-памятова сигнална, познавателно-дейностна, словестна система, формирана в индивидуалния живот на човека, способност на речевия апарат, мозъкът и будната мозъчна кора” /стр. 352/. Не би ли следвало, че за тази система, „... формирана в индивидуалния живот на човека”, по-ясно да се посочи, че се изгражда в условията на социалната среда?

Авторът прави опит да обоснове и определи мисленето от гледна точка на психофизиологичния нервизъм. Според него проблемите на мисленето са предмет на логиката. То е „... вероятностна, мозъчно-паметова, съзнателна, логична, субективна и обективна, мултипосочна познавателно-дейностна активност на човека ... Мисленето е процес на връзки и развръзки с обективен и субективен, верен и неверен характер за предметите и явленията в реалния и вербален свят” /стр. 375/.

В обилен материал от литературни източници за човешката психика Н. Узунов представя в исторически план гледниците на различни автори, психологични и философски теории и учения. Нито един български автор от всички възможни аспекти /философи, психолози, medici, представители на съвременни информационни направления/ не е отменат. Своите виждания той обобщава на стр. 401-402: „Психиката, душата на животното и човека, тяхната най-същностна индивидуална определеност, изградена в еволюцията за целите на живота, разглеждаме като психофизиологично единство и взаимодействие на два свята: един интроспективен, вътрешен, инстинктивен, Его-свят, вродено сезансване, емоции, преживяване, и втори – заучено, индивидуално знание, чувства, преживяване от един физичен, външен обективен свят. Интегратор, модулатор, инструмент на двата свята са словото, речта и дейността на индивида”. Авторът обосновава същността на психиката като информационно-адаптационна способност. От тази позиция разглежда нехните разстройства, етиологичните им фактори, патогенезни механизми, симптоматика.

След множеството възгледи и теории за съзнанието, Н. Узунов формулира, че „Съзнанието от позициите на психофизиологичния нервизъм разглеждаме като уникална, обусловена от целите на живота, бинарна и многопосочна познавателно-дейностна, вродена, и заучена, йерархическа способност” /стр. 432/. Следва обстойно и аналитично разглеждане от автора на свойствата и качествата на съзнанието, проявяващи се в психологията, психиатрията и неврологията.

След обстойния литературен преглед за същността на волята, Н. Узунов очертава и своето схващане, според ко-

ето „Волята е съзнателен, целенасочен биполярен акт на собствено мотивиран съзнателен избор или принудено волеизлияние, действие или бездействие на човека ...” /стр. 453/. Пропити от опита на психиатъра Н. Узунов са представени и разстройствата на волевата активност: количествени /хипер-, хипо- и а-булия/ и качествени /мутизъм, негативизъм, катаlepsия, кататонната възбуда, автоматичната подчиняемост и др./ /стр. 456-459/.

Като обобщения, в заключителните раздели на книгата Н. Узунов разглежда: общуването и дейността на хората, правата и задълженията на човека, причинно-следствени отношения между субектите и обектите и др. От авторските виждания посочваме:

- Към Наказателния закон – дефиницията за престъплението би могла да се подобри, защото то не е само обществено опасно, а най-често – лично противозаконно деяние.
- В медицинските показатели за невменяемост – към разстройствата на съзнанието трябва да се посочат и тези на самосъзнанието /подтици, страсти, Егото/.
- Постановката „невинен до доказване на противното” противоречи на чл. 121 /1/ от Конституцията. Постановката нарушава равенството на страните в съдебния спор. По-справедливо би било, че „... обвиняемият е виновен до доказване на противното”.
- Посочва, че властта не право, а задължение. Правото трябва да стане наука за справедливостта, доброто против насилието

В заключение: С широтата на информацията и познанията, вложени в книгата на проф. Николай Узунов, тя се явява неограничено учебно помагало. Интерпретацията на научните факти и теории, оригиналните виждания на автора и приносите му са убедителни факти и елементи в израждането на съвременните „Принципи и закони в общата психология”.

Проф. г-р Никола Килимов, гмн

Съобщения

Европейската федерация на неврологичните дружества
и Европейската асоциация по невроонкология съвместно
с Българската асоциация по неврология
и Българската асоциация по невроонкология организират

КУРС ЗА ОБУЧЕНИЕ ПО НЕВРОЛОГИЯ
18 – 20 октомври 2007г., София, х-л Принцес

Основни теми на курса:
МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
РАЗСТРОЙСТВА НА СЪНЯ
НЕВРООНКОЛОГИЯ

За записване: CIC Ltd , 1606 София ул. „Ами Буе № 8 ; тел 953 4147, 9545547,
8511698

Факс 953 4181 E mail : cic@cic-pco.com

Съобщения

Учредена е Българска асоциация по невропротекция и неврорегенерация

На 7 юли 2006 год. в София бе учредено Сдружение “БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОПРОТЕКЦИЯ И НЕВРОРЕГЕНЕРАЦИЯ”.

На учредителното събрание присъстваха: Проф. г-р Параскева Стаменова, Проф. г-р Иван Миланов, Чл. кор. проф. г-р Владимир Овчаров, Проф. г-р Милка Власковска, Проф. г-р Пенко Шотеков, Ст.н.с. а ст. г-р Любомир Казаков, Проф. г-р Венцеслав Бусарски, Доц. Д-р Венера Божинова, Доц. г-р Лъчезар Трайков, Доц. г-р Стефан Габровски и г-р Димитър Масларов.

Решено бе да бъде създадено Юридическо лице с нестопанска цел в частна полза по смисъла на Закона за юридически лица с нестопанска цел (ЗЮЛНЦ) с наименование “БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОПРОТЕКЦИЯ И НЕВРОРЕГЕНЕРАЦИЯ”, което може да се изписва и BULGARIAN ASSOCIATION FOR NEUROPROTECTION AND NEUROREGENERATION /BANN/ със седалище София 1113, район “Изгрев”, ул. “Любен Русев” №1, Медицински център “Свети Наум” ЕООД.

Основните цели на сдружението ще бъдат: научна, образователна и просветителска дейност, издателска и експертна дейност. Те ще бъдат осъществявани чрез организиране и подпомагане на научни и научно-практически изследвания, разпространение на съвременни знания чрез организиране на семинари, конференции, курсове, издаване и разпространение на научна и научно-популярна литература, създа-

ване и подпомагане на гомове и хосписи, подкрепа на млади специалисти, включително при кандидатстване за стипендии, специализации, курсове, научни прояви и др., установяване на контакти и организиране на съвместни дейности и прояви с пациентски организации, сътрудничество, осигуряване на актуална и вярна информация и повишаване на специализираната подготовка на представители на медиците.

Избран бе Управителен съвет в състав: проф. Параскева Стаменова - председател, проф. Ив. Миланов, проф. В. Бусарски и проф. А. Казаков – зам. председатели, г-р Д. Масларов – секретар, доц. В. Божинова – ковчезник, както и контролен съвет, в който влизат проф. М. Власковска и доц. А. Трайков.

Според приетия Устав на сдружението членството в него е доброволно, а членове могат да бъдат дееспособни физически или юридически лица, които желаят да се ползват от дейността му. Средствата ще се набират от членски внос в размер на 30 лева годишно, предвидената в Устава стопанска дейност, дарения от физически и юридически лица, спонсорство.

Сдружение Българска асоциация по невропротекция и неврорегенерация е вписано в регистъра на юридическите лица с нестопанска цел с решение № 1 на Софийски градски съд по ФД № 9129/2006 от 2 август 2006 г.

Управителният съвет на Сдружението изказва благодарност на компания ЕВЕВЕ PHARMA – Austria за оказаната пълна финансова подкрепа за организиране на мероприятията и на адвокат Силвия Дучева – за цялата юридическа работа по регистрацията на сдружението.

Лятно училище за млади невролози

По инициатива на ROMANIAN SOCIETY for THE STUDY of NEUROPROTECTION and NEUROPLASTICITY от 9 до 14 юли 2006 година в румънския курорт Eforie Nord беше организирано лятно училище за млади невролози от югоизточна Европа.

Новосъздадената Българска асоциация по невропротекция и неврорегенерация беше поканена да номинира няколко млади български невролози за участие в лятното училище. За координатор на тази първа инициатива на асоциацията и водач на групата беше определен г-р Димитър Масларов.

Участие в училището взеха: г-р Диана Атанасова, г-р Демелина Стоилова, г-р Соня Иванова, г-р Анелия Бочева, г-р Людмила Конова, г-р Диана Калева, г-р Нели Табакова, г-р Иван Стоянов, г-р Мартин Марков и г-р Евгени Ваврек.

Тематиката на обучението беше фокусирана върху няколко основни раздела: главоболие, деменици, епилепсия, мускули и нерви, мозъчна хеморагия, исхемичен инсулт – лечение в острия стадий, вторична профилактика, неврообразителни методи, невропротекция. Обучението включваше ежедневно лекционен курс, представяне на интересни клинични случаи и дискусии.

За лектори бяха поканени следните известни специалисти от Европа и Израел: Prof. Natan Bornstein, Prof. Hari Shanker Sharma, Prof. Amos Korczyn, Prof. Michael Brainin, Prof. Ovidiu Bajenaru, Prof. Laslo Csiba, Prof. Miri Neufeld, Assoc. Prof. Dafin Muresanu, Dr. Vivian Drory, Dr. Amnon Mosek, Dr. Bogdan Popescu.

Ето няколко отзива от участници в мероприятията:

Д-р Д. Стоилова – “Безспорно съчетанието на теория и дискусии създаде най-добра атмосфера за възприемане на новата информация и затвърждаване на собствените познания в областта на неврологията. Предимството на подобен формат на обучение е и възможността да се установят непосредствени контакти с колеги от други страни и не на последно място – фактът, че всичко това се осъществява в една приятна и релаксираща атмосфера, осигурена от организаторите”

Д-р С. Иванова – “Пряката дискусия с водещи университетски преподаватели и специалисти ни даде възможност да почерпим директно от техния богат професионален опит и знания. Любезните домакини предоставиха отлични условия за ползотворна работа и улеснени социални контакти. Убедена съм, че това което научихме и преживяхме, ще помним дълго време.”

Д-р Е. Ваврек – “Този курс беше едно съвръхване на часовника, с не малко новости за мен по темите, с които по-рядко се занимавам. Програмата беше доста пластична, така че наред с ползотворното обучение, да имаме и пълноценна почивка. Доволен съм, че бях там.”

Обучението завърши със сериозен тест и връчване на сертификати от Prof. Natan Bornstein.

Управителният съвет на БЪЛГАРСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОПРОТЕКЦИЯ И НЕВРОРЕГЕНЕРАЦИЯ и участниците в лятното училище за млади невролози от югоизточна Европа изказват благодарност на компания ЕВЕВЕ PHARMA – Austria за пълната финансова подкрепа за организиране на мероприятията.